



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Редакционна колегия:

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

Редакционен съвет:

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

Международен научен съвет:

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

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

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

Editorial Board:

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

Advisory Board:

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

International Scientific Board:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том III, кн. 1, 1998

Съдържание

Обзор

К. Калоянов: Ендотелна дисфункция и сърдечносъдови усложнения при неинсулинозависим захарен диабет 4

Оригинални статии

В. Иванов: Неинсулинозависим захарен диабет – някои генетични аспекти 9

М. Андреева, А. Томова, Ж. Вергилова, Ф. Куманов, С. Захариева, М. Орбецова, К. Карагъзов, С. Николов: Лонгитудинално проучване на резултатите от микрохирургичното лечение при болестта на Кушинг 13

Й. Вълков, В. Лазарова, В. Илиева, Р. Рашков, З. Никитов, К. Трифонов, М. Иванова, Г. Пракова, Д. Петрова: Калциев обмен при болни с обострена хронична дихателна недостатъчност 20

М. Андреева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Орбецова, С. Димитров: Оценка на хипофизарната аденомектомия като метод на лечение при пролактиномите 24

Ф. Куманов, А. Томова, М. Андреева: Двадесетгодишен опит върху пролактиноми у мъже 30

Клинична практика

Д. Коев: Нова фармакологична форма – глипизид-GITS в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет 37

Хроника 42

Указания за авторите 42

Талон за абонамент 47

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



Journal
ENDOCRINOLOGIA

vol. III, Number 1, 1998

Contents

Review

K. Kaloyanov: Endothelial dysfunction and cardiovascular complication in noninsulin-dependent diabetes mellitus 4

Original articles

V. Ivanov: Noninsulin dependent diabetes mellitus – some genetical aspects 9

M. Andreeva, A. Tomova, J. Vergilova, F. Kumanov, S. Zacharieva, M. Orbetzova, K. Karagiozov, S. Nicolov: Longitudinal study of microsurgically treated patients with Cushing's disease 13

J. Valcov, V. Lazarova, V. Ilieva, R. Rashkov, Z. Nikitov, K. Trifonov, M. Ivanova, G. Prakova, D. Petrova: Calcium metabolism in patients with exacerbated chronic pulmonary insufficiency 20

M. Andreeva, Ph. Kumanov, A. Tomova, M. Orbetzova, S. Dimitrov: Evaluation of pituitary adenomectomy as a method of treatment in prolactinomas 24

Ph. Kumanov, A. Tomova, M. Andreeva: Twenty years experience on male prolactinomas 30

Clinical practice

D. Koev: New pharmacological form – glipizide-GITS in the treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus 37

Chronicle 42

Instructions to Authors 42

Subscription form 47

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

Ендотелна дисфункция и сърдечносъдови усложнения при неинсулинозависим захарен диабет

К. Калоянов

Endothelial dysfunction and cardiovascular complication in noninsulin-dependent diabetes mellitus

K. Kaloyanov

Резюме

В 1988 г. Ж. Рейвън, събирайки много факти от експериментални и епидемиологични доказателства, допуска, че инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията са факторите, свързващи захарен диабет тип 2, есенциална хипертония, исхемична болест на сърцето и други метаболитни нарушения, наричайки обединението синдром X. Много неизвестни остават относно асоциацията между инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията и човешката сърдечносъдова болест.

В последно време се приема, че на клетъчно ниво главните фактори, които започват и повишават прогресията на диабетната съдова болест, са ендотелната дисфункция със секреция на различни цитокини и медиатори. Нормалната съдова хомеостаза се поддържа от равновесието между локално произведените вазо-

Abstract

In 1988 G. Reaven brought together several facts of experimental and epidemiological evidence postulating that insulin resistance and hyperinsulinaemia are factors linking diabetes mellitus type 2, essential hypertension, coronary heart disease and other metabolic abnormalities, calling the assembly syndrome X. However, much uncertainty remains about the association between insulin resistance, hyperinsulinaemia and human cardiovascular disease.

At the cellular level, the principal factors that initiate and promote the progression of diabetic vascular disease are vascular dysfunction with endothelial secretion of various cytokines and mediators. Normal vascular homeostasis is maintained by a balance between locally generated vasoconstrictors such as angiotensin II and vasodilators such as nitric oxide. Endothelial dysfunction

констриктори, какъвто е ангиотензин II и вазодилататори, какъвто е азотният окис. Ендотелната дисфункция се характеризира с изразени вазоспазм, тромбообразуване и атеросклероза. Допълнително, продължителната експозиция на хипергликемията резултира в гликиране на извънклетъчния протеин на матрикса, водещо до образуване на напреднало гликирани крайни продукти с двойно кръстосано свързан колаген, който е вазотоксичен. Интензивният гликемичен контрол, АСЕ инхибиторите и хиполипидемичните средства, изглежда забавят прогресията на ендотелната дисфункция и болести. Допълнителни изследвания са необходими за оценка на значението на тези лечебни режими при захарен диабет тип 2.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ендотелна дисфункция, захарен диабет тип 2, ангиотензин II, азотен окис.

Сърдечносъдовите заболявания са 2–5 пъти по-чести при захарен диабет тип 2 (НИЗЗД) и това определя големия интерес към патофизиологията на този процес. След като в 1988 г. Gerald Raven създава хипотезата, че инсулиновата резистентност и компенсаторната хиперинсулинемия са в основата на развитието на НИЗЗД, есенциалната хипертония, коронаросклерозата и някои други метаболитни отклонения, те биват групирани под названието синдром X [7, 8, 13]. Докато инсулиновата резистентност остана като крайъгълен камък в теорията за възникването на НИЗЗД и съпровождащите го сърдечносъдови заболявания, хиперинсулинемията се поставя под съмнение като основен рисков фактор и се приема само като маркер за инсулиновата резистентност. Основание за това дават някои противоречия в епидемиологичните проучвания, станали основа на тази теория [4, 14, 22]. Освен това опитите с гладкомускулни съдовоклетъчни култури, използвани за доказване значението на хиперинсулинемията за растежа и миграцията им, са правени с нефизиологични, високи дози инсулин [4, 21]. Оказва се, че инсули-

tion is characterized by promoting vasospasm, thrombus formation and atherosclerosis. In addition extended exposure to hyperglycaemia results in glycation of extracellular matrix proteins, which leads to the formation of advanced glycosylated end products with increased collagen cross-linking which is vasotoxic. Intensive glucaemic control, ACE inhibitors and lipid-lowering treatment seem to delay the progression of vascular dysfunction and disease. Further studies are needed to assess the significance of this therapeutic regimens in diabetes mellitus type 2.

KEY WORDS: endothelial dysfunction, diabetes mellitus type 2, angiotensin II, nitric oxide.

нът е слаб стимулатор за растежа на содовите клетки, а вазодилаторният му ефект е добре изразен и се медитира чрез увеличен синтез на азотен окис (АО) в ендотелните клетки [4, 15]. Инсулиновият стимул за производство на АО в ендотелните клетки се предава от инсулиновия клетъчен рецептор, чрез една от „пътеките“ му, образувана от инсулин-рецепторни субстрати – 1 и 2 и фосфатидилинозитол – 3 киназа, която „пътека“ при инсулинова резистентност и НИЗЗД е блокирана на съдово ниво [4, 21].

Блокирането на този инсулинов сигнал в ендотела, води до намален синтез на АО (вазодилатор) и увеличено генериране на ангиотензин II вазоконстриктор.

Сърдечносъдовите усложнения асоциирани със НИЗЗД са резултат от комбинация на обменен и хормонален дисбаланс в съюз с генетични фактори. В последно време все повече данни се натрупват за значението на ендотелната дисфункция в патофизиологията на този процес. През тази година три пилотни допълнителни броеве на най-реномирани медицински списания, са посветени на този въпрос. Те разглеждат

съдовата и по-специално ендотела като самостоятелно контролиращ се орган, образуващ два основни фактора, модулиращи съдовата функция и структура: АО и АII. Тези два фактора предизвикват „отключването“ на каскада от цитокини и пептидни модулатори [2, 4, 5, 11, 15]. В резултат на нарушения баланс между АО и АII на съдово ниво се създават условия за дисфункция на съдовия ендотел, термин, приет да означава основните механизми за възникването на есенциалната хипертония, атеросклероза и левокамерна сърдечна недостатъчност при НИЗЗД.

В този смисъл, АО и контролираните от него фактори обуславят следните функции [5, 20]: вазодилатация, антитромбогенеза, инхибиция на възпалителната реакция, инхибиция на растежа и миграция на съдовите гладкомускулни клетки, потискане синтеза на протеини и колаген IV за матрикса, антидиоксидентен ефект и антиатерогенен. Другият основен модулатор на ендотелната функция – АII и медираните от него клетъчни фактори обуславят противоположните на АО функции, АII има собствен клетъчен рецептор в ендотела.

Най-важните модулатори, свързани с атерогенезата и АII са [4, 11, 12]: proteinkinase С-ензим, отключващ възпалителните съдови реакции, свързани с атерогенезата и много други локално образуващи се фактори, tumor necrosis factor-I (TNF-I) – засилващ периферната инсулинова резистентност и клетъчната секреция на plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) – засилващ клетъчния растеж и миграция, съдовата фиброза и пропускливост и свързаните с тези промени фактори, ендотелин-1 – вазоконстриктор.

Като клетъчни фактори нормализиращи ендотелната функция, може да се изброят [2, 5, 16]: брадикинин-вазодилатор и стимулант на тъканния плазминогенен активатор (тРА). Брадикинина се инактивира от ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ).

Хипергликемията обуславя и гликирането на много кръвни и съдови липиди и протеини, които от своя страна в по-висока степен се окисляват от струпаните на мястото на атероск-

леротичната плака левкоцити и моноцити [12, 18]. Тези гликирани и окислени липиди и протеини се свързват с двойна връзка и образуват така наречените напреднало гликирани крайни продукти (AGE), които са токсични за съдовата стена и заедно с окислените LDL намаляват синтеза на АО [11, 18]. В условията на оксидативен стрес, ендотелът отделя на повърхността на клетките II-селектин, който привлича, ин сите, левкоцити [12].

Окислените LDL частици бързо кумулират в моноцитите, които се отлагат в ядрото на атеросклеротичната плака като пенести клетки и повишават вътрешното налягане на плаката. Освен това, в края на фиброзната покривка на плаката, струпаните моноцити, натоварени с окислени LDL, обуславят окислителен стрес с отделяне локално на протеолитични ензими, създаващи условия за руптура на атеросклеротичната плака и за вътресъдова тромбоза [16]. Оксидативният стрес и някои съставки на руптурирания плака предизвикват адхезия и агрегация на тромбоцитите. Допълнително, ендотелната дисфункция хронично стимулира локалния синтез на някои тромбогенни фактори [4, 18]: фактора на фон Вилебранд, факторите VII и VIII, фибриноген, плазминоген-активатор-инхибитор-1 (PAI-1) – потискащ фибринолизата. Нарушава се и отношението между някои простагландини [4, 18]. Освен всичко това, при НИЗЗД, познатите атерогенни рискови фактори (есенциална хипертония, дислипидемия, обезитет и др.) са 1.4-4.1 пъти по-чести и мултиплицирани. При лицата с нарушен глюкозен толеранс състоянието е средно между това на лицата с нормален глюкозен толеранс и тези с НИЗЗД [6, 9]. Рискът за ИБС при лица с нарушен глюкозен толеранс е два пъти по-висок от този на лица с нормален [6]. Тъй като самият НИЗЗД е рисков за ИБС, всеки от познатите рискови фактори, при него са с мултиплициран атерогенен ефект. При мултивариантен анализ, за значението на познатите рискови фактори за коронарната смъртност, се намират следните прибавени стойности при НИЗЗД: микроалбинурия 10.02 пъти, тютюнопушене – 6.52 и при хиперхолестеролемия – 2.32

пъти [3]. Оттук следва, че отстраняването или инхибирането на всеки един от рисковите фактори ще намали вероятността за сърдечносъдови усложнения в по-висока степен.

Очаква се, че добрият контрол на хипергликемията ще подобри ендотелната дисфункция и прогресията на сърдечносъдовите усложнения. В големи клинични изследвания (The Diabetics Control and Complications Trial) се потвърждава ролята на интензивната инсулинова терапия върху ИЗЗД и НИЗЗД и съдовите им усложнения, но за сулфанилурейните препарати (University Group Diabetes Program), това още не е доказано окончателно [17, 19].

The United Kingdom Prospective Study ще отчете, през 1988 г., ефекта на оралните антидиабетични и антихипертонични средства, върху съпътстващите ЗД сърдечносъдови усложнения [17, 19]. Изнесените дотук данни за значението на АII за атерогенезата, вдъхват надежда, че АСЕ инхибиторите, освен хипотоничния си ефект, ще повлияват благоприятно ендотелната дисфункция и ще упражняват въздействие върху прогресията и даже регресията на клиничните прояви на съдовите усложнения [10]. Освен това, български автори [1], ползващи опита на японски учени, доказват, че терапията с АСЕ-инхибитори повишава периферната инсулинова чувствителност с 15,2%, доказано с кламп-техника [1]. Ролята на АСЕ инхибиторите за подобрения и за превенция на диабетните макроангиопатия и микроангиопатия, чрез повлияване на ендотелната дисфункция, се потвърждава при опити с животни, хранени с богати на липиди храни, и хора, лекувани 6 месеца с АСЕ-инхибитори [10, 15, 16]. И тук се очакват резултатите от много други изследвания, и особено на UKPDS, да потвърдят ефекта на тези медикаменти върху клиничния коронарен риск и прогресията на сърдечносъдовите заболявания при НИЗЗД [15, 16, 17].

Третирането на увеличените LDL при НИЗЗД, със статини, намалява несигнификантно смъртността, при лица с ИБС и/или миокарден инфаркт, а рискът за реинфаркт е сигнификантно намален, както при лица без ИЗЗД [19]. Това по-

добрене се развива след 6–12 м. лечение със статини и поради това не може да се дължи на физикално намаление на атеросклеротичната плака, а вероятно е обусловено от балансирането на ендотелната дисфункция. Необходими са, обаче, допълнителни проучвания на този въпрос, в широкомащабни изследвания [10, 19]. Статините може да повлияят благоприятно и върху прогресията на диабетната нефропатия [19].

Потенциално, АСЕ инхибиторите биха могли да имат адитивен или синергичен ефект върху атеросклерозата или клиничните ѝ последиствия, когато се използват комбинирано с лекарствени средства намаляващи LDL (статини. Смоли). Тъй като част от тези опити са проведени при животни и хора без ИЗЗД, с интерес се очакват резултатите от Lipid Diabetes Study, което ще проследи от 1988 г., 4000 диабетици, третиран с фибрати и статини [17].

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Борисова, А-М и д-р. *Промена in vivo в плазменния дициклопростагладин E2 и ефектът му върху периферната инсулинова чувствителност*. Съвр. Мед. 1995, том 46, № 3, 6–8.
2. Cody, R. *The integrate effects of angiotensin II*. *Am J Cardiol*, 1997, vol 79, suppl 15A, 9–11.
3. Eastman, R, H Keen. *The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention*. *Lancet*, 1997, vol 350, suppl 1, 29–32.
4. Feener, E, G King. *Vascular dysfunction in diabetes mellitus*. *Am J Cardiol*, 1997, vol, suppl 5A, 9–13.
5. Gibbon, G. *Endothelial function as a determinant of vascular function and strukture: a new therapeutic target*. *Am J Cardiol*. 1997, vol 79, suppl 5A, 3–8.
6. Haffner, S. *Impaired glucose tolerance – is it relevant for cardiovascular disease?* *Am J Cardiol*. 1997, vol 79, suppl 5A, 138–140.
7. Kaplan, N. *The deadly quartet*. *Arch Intern Med*. 1989, vol 149, 1514–1520.
8. Krentz, A. *Insulin resistance*. *Br Med J*. 1996, vol 313, 1385–1389.
9. Nathan, D, J Meigs, D Singer. *The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it?* *Lancet*, 1997, vol 350, suppl 1, 4–19.

10. Pitt, B. *The potential use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hyperlipidemia*. Am J Cardiol, 1997, vol 79, suppl 15A, 138–140.
11. Poston, L. *Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus*. Diabetologia, 1997, vol 40, suppl 2, 113–114.
12. Prescott, S. et al. *Inflammation in vascular wall as an early event in atherosclerosis*. Diabetologia. 1997, vol 40, suppl 2, 111–112.
13. Reaven, G. *Role of insulin in human disease*. Diabetes 1988, vol 37, 1595–1607.
14. Pyorala, K. *Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence*. Diabet Metab. 1991, vol 17, 1, 87–92.
15. Swiski, P, T Heise, M Berger. *Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence?* Diabetologia. 1997, vol 40, suppl 2, 134–137.
16. Selwyn, A et al. *Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestation of coronary artery disease*. Am J Cardiol, vol 79, suppl 15A., 17–22.
17. Turner, R, H Millns, R Holman. *Coronary heart disease and risk factors in NIDDM – experience from The United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Diabetologia, 1997, vol 40, suppl 12, 121–122.
18. Ulrich, P, X Zhang. *Pharmacological reversal of advanced glycation – end products- mediated protein crosslinking*. Diabetologia, 1997, vol 40, suppl 2, 157–159.
19. Webster, M, R Scott. *What cardiologists need to know about diabetes*. Lancet, 1997, suppl 1, 23–28.
20. Williams, B. *Factors regulating the expression of vascular epithelial growth factor by human vascular tissues*. Diabetologia, 1997, vol 40, suppl 2, 118–120.
21. Yudkin, J. *Is the insulin vasculotoxic?* Diabetologia, 1997, vol 40, suppl 2, 145–146.
22. Zimmet, P, KGMMAlberti. *The changing faces of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress*. Lancet, 1997, vol 350, suppl 1, 1–9.

Неинсулинозависим захарен диабет – някои генетични аспекти

В. Иванов

ВМА – Клиника по ендокринология

Noninsulin dependent diabetes mellitus – some genetical aspects

V. Ivanov

Military Medical Academy – Department of Endocrinology

Резюме

При 28 пациенти с неинсулинозависим захарен диабет, във възрастовия диапазон 39–60 г., е проведен генетичен и цитогенетичен анализ с оглед установяване на генетични маркери, които предполагат по-висок риск за развитие на неинсулинозависим захарен диабет. Установява се, че носителите на HLA A26 диабетци – 17,85%, превишават трикратно процента в контролната група здрави – 6,73%. Носителите на антигените HLA B18, DR1 и DR3 – диабетци показват двукратно по-голям процент в сравнение с контролната група здрави лица.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неинсулинозависим захарен диабет, гени, антигени, генетичен анализ, цитогенетичен анализ.

Abstract

To establish genetical markers predicting a higher risk for the development of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) we carried out genetic and cytogenetic analysis on a group of 28 NIDDM patients aged 39–60 years. It was found that the percentage of HLA A26 carriers diabetics (17,85%) was three times higher than that of the control group of healthy subjects (6,73%). The diabetic HLA B18, DR1 and DR3 carriers showed twice as large a percentage in comparison to the control group of healthy subjects.

KEY WORDS: NIDDM, genes, antigens, genetical assay, cytogenetical assay.

Независимо от явно наследствения характер на втори тип диабет, досега той не е свързан с определени локуси в HLA-системата [6, 8, 10, 12]. Търсят се данни за ролята на инсулиновия ген в 6-10-та хромозома, за ролята на гена за инсулиновия рецептор в 19-та хромозома. Напоследък има единични съобщения [4] за асоциация на втори тип захарен диабет с HLA, B21 и DR1. Генетичното наследяване при първи тип захарен диабет [4, 5, 6, 7, 11] е свързано с наличие на определени съчетания от HLA – антигени. Носителите на антигена DR3 показват 4-кратно, а тези на DR4 – 7-кратно по-висок риск за развитие на първи тип диабет. Най-високият риск е за хетерозиготите DR3 и DR4 – 40-50 пъти по-висок. В HLA-системата съществуват най-малко две различни генни оси, свързани с първи тип диабет, които се означават като високо рискови оси: A1 – B8 – D3 – DR3 и A2 – B15 – CW3 – D4 – DR4. Тези алелни оси потвърждават хетерогенността на първи тип захарен диабет и наличието най-малко на два гена, предразполагащи към диабет. Смята се, че HLA-системата представлява най-малко 80% от генетичната основа на първи тип диабет [1, 2, 3]. При 12% от болните с първи тип диабет не се открива нито един от посочените хаплотипове, което показва, че има и други предразполагащи фактори, свързани с генните локуси на HLA-системата.

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Поставихме си за цел да проучим евентуалната генетична детерминираност на неинсулинозависимия захарен диабет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 28 пациенти със захарен диабет във възрастовия диапазон 39–60 г., от които 20 с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗД) и 8 с НИЗД, но с развита вторична резистентност към СУП и лекуващи се с инсулин, бяха определени HLA, ABC-антигени посредством стандартния микролимфоцитотоксичен тест и HLA DR антигени чрез пролонгирания микролимфоцитотоксичен тест. Резултатите бяха сравнени с кон-

тролна група от 1085 души [9] чрез t тест (критерий) на Student-Fischer.

РЕЗУЛТАТИ

При 12 от изследваните болни имаше фамилна обремененост със захарен диабет, което представлява 42,8% от общата бройка. От изследваните диабетно болни при 10 имаше придружаващи заболявания: при 6 души (21,4%) артериална хипертония; при 2 души екзогенно затлъстяване от втора степен; при 1 – витилиго; при 1 – ХИВС; при 1 – нефролитиаза; при 1 – холелитиаза.

От специфичните диабетни усложнения при 5 души имаше диабетна ретинопатия – 17,8%, а при 3 души – диабетна невропатия – 10,7%.

Според базалната инсулинова и „С“ – пептидна секреция болните се деляха на:

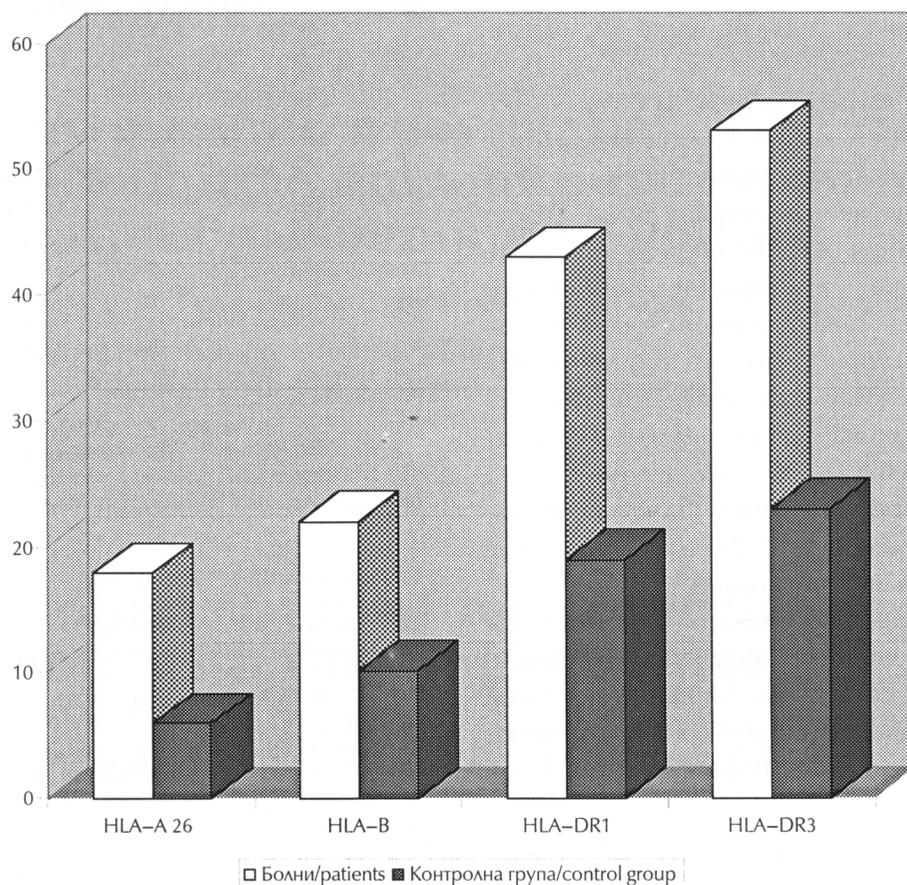
- 21 с нормална – 75%;
- 6 с висока – 21,4%;
- 1 с ниска – 3,6%.

Според инсулиновия и „С“ – пептиден отговор след стимулация болните се деляха на:

- 12 души с добър отговор (двукратно увеличение на инсулина и „С“ – пептида) – 42,8%;
- 3 души със задоволителен отговор (еднократно увеличение на инсулина и „С“ – пептида) – 10,7%;
- 13 души с незначителен до липсващ отговор – 46,5%.

ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ

Установи се носителство на HLA – A26 в 17,85% от изследваните, което превишава към 3 пъти процента в контролната група – 6,73%. HLA – B18 антиген се намери в 21,42%, който процент е двукратно по-голям от този в контролната група – 10,69%, а антигените DR1 и DR3 се установиха също в повече от 2 пъти по-голям процент от този в контролната група – 42,85% срещу 19,00% за антиген DR1 и 53,57% срещу 23,70% за DR3 антиген (фиг. 1.)



Фиг. 1. Генетичен анализ при болни с НИЗД
Fig. 1. Genetic analysis of subjects with NIDDM

ЦИТОГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ

Изследвани бяха 10 болни с втори тип захарен диабет на възраст от 45–55 г. При 6 от тях имаше данни за фамилна обремененост със захарен диабет. Осем от болните провеждаха лечение с диета и сулфанилуреен медикамент, а при 2 имаше развита вторична резистентност към СУП и провеждаха инсулинова терапия. Шест от болните бяха с нормална базална инсулинова и „С“ – пептидна секреция и със задоволителен отговор след стимулация, при 2 имаше нормална базална инсулинова и „С“ – пептидна секреция, но без отговор след стимулация, а 2 бяха с високи базални стойности на инсулин и „С“ – пептид, но също без отговор след стимулация.

При всички тези болни бе извършен цитогенетичен анализ по Международната систе-

ма за човешката цитогенетична номенклатура, като особено внимание се обърна на 6-та, 11-та, 19-та хромозома. От получените препарати за всеки пациент бяха анализирани по 100 метафазни пластинки, но хромозомни нарушения не се установиха.

ОБСЪЖДАНЕ

Генетичните изследвания, които проведохме при болни с НИЗД показват интересни данни. Носители на HLA – A26 и B18 диабетици са в процент, превишаващ този в контролната група здрави лица, като обаче липсва съществена статистическа разлика в сравняваните показатели ($p < 0,05$). При диабетиците – носители на HLA DR1 и DR3, съществува статистически обоснована разлика ($p > 0,05$) в сравнение с контролна група здрави лица, обуславяща рела-

тивен риск ($p=0,05$) и вероятно дължаща се на голямата разлика в броя на двете изследвани групи (фиг. 1).

В литературата, за разлика от инсулинозависимия диабет, където HLA асоциацията е безспорна, липсват категорични данни за HLA-антигените при неинсулинозависимия диабет [6, 8]. Има единични съобщения за по-честото срещане на някои антигени при неинсулинозависимия диабет. Така например Мартинова съобщава за по-голяма честота на антигените B21 и DR1. Нашите резултати съвпадат по отношение на DR1 антигена, но ние намираме по-голяма честота на HLA – A26 и B18. Не намерихме определена корелация между базалната и стимулирана инсулинова и С-пептидна секреция с определен доминиращ антиген.

Извършеният цитогенетичен анализ, при който особено внимание обръщаме на 6-та хромозома, където се намира HLA-системата, и към 11-та и 19-та, където е генетично кодирана синтезата на инсулина и инсулиновия рецептор. За съжаление с достъпните ни методи на анализ не установихме наличието на хромозомна патология.

ИЗВОДИ

1. Не се установява безспорна HLA антигенна детерминация при лица с неинсулинозависим захарен диабет.

2. Изследваните от нас пациенти с неинсулинозависим захарен диабет показват наличието на HLA A26 HL B18, HLA DR1 и HLA DR3 в дву- и трикратно по-висок процент от този в контролната група, вероятно дължащ се на голямата разлика в броя на двете сравнявани групи.

3. Не се установяват (с достъпните методи) промени в 11-та и 19-та хромозома.

4. Липсва определена корелация между базална и стимулирана С-пептидна секреция с определен антиген.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Давиденкова Е. Ф., И. С. Либерман, *Генетика сахарного диабета*, Медицина, Ленинград 1988, стр. 94–95.
2. Фелиг Ф., Д. Бакстер, *Ендокринология и метаболизъм*, Медицина, Москва, т. 2, 1985, стр. 82–84.
3. Коев Д., *Клинична ендокринология*, София, Медицина и физкултура 1993, стр. 270.
4. Мартинова Ф., А–М Борисова, М. Минев, Д. Коев, П. Генкова, *Върху връзката на HLA антигените с някои клинични форми на захарен диабет*. Вътрешни болести 28, 1989 № 2, стр. 63–67.
5. Drach A. I. *What do epidemiologic observation tell us about the ethiology of insulin dependent diabetes mellitus?* – *Schweiz med. Wochenschr.* 130, 1990, 3 p. 39–45 bibl. 60.
6. Hitman G. A., Niven M. J. *Genes and diabetes mellitus*. *Brit. med. Bull.* 1989, 45, № 1, p. 119–205, bibl. 59.
7. Spach M. *Klassifikation und Etiopatogenese des Diabetes mellitus* – *Kinderartztz. Prax.* 54, 1989 № 2, p. 65–72.
8. Taylor R. *Aetiology of NIDDM*. *Brit. med. Bull.* 1989, 45, № 1, p. 79–81, bibl. 90.
9. Tarasaki P., McClelland I., Park. M. S., McCurdy b., *Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test*. In *Manual of Tissue typing techniques 54–59* Bethesda Maryland 1993.
10. Serjeantsson S. W., *Genetics of NIDDM current trends in NIDDM*, *Excerpta medica* 1989, p. 21–32.
11. Kolterman O. G., *Type II diabetes: who has the keys? (editorial, comment)*. *JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE*, (1993 Apr.) 121 [4] 534–5.
12. Horton E. S., *NIDDM -the devastating disease*. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*, (1995 Aug.) 28 Suppl. S 3–11.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. В. Иванов,
гр. София, улица „Георги Софийски“ № 3
ВМА – Клиника по ендокринология

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Лонгитудинално проучване на резултатите от микрохирургичното лечение при болестта на Кушинг

М. Андреева, А. Томова, Ж. Вергилова, Ф. Куманов, С. Захариева,
М. Орбецова, К. Карагьозов, С. Николов¹

I-ва клиника, Клиничен център по ендокринология и геронтология,

¹ ДУБ „Св. Анна“, София

Longitudinal study of microsurgically treated patients with Cushing's disease

M. Andreeva, A. Tomova, J. Vergilova, F. Kumanov, S. Zacharieva,
M. Orbetzova, K. Karagiozov¹, S. Nicolov¹

I Clinic, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology

¹ State universital „St. Anne“, Sofia

Резюме

За периода от 1980 до края на 1994 г. е проведено неврухирургическо лечение основно по трансфеноидален път при 101 болни с болест на Кушинг – 18 мъже и 83 жени, на възраст от 14 до 62 год. Болните са разделени на две групи в зависимост от обема на оперативната интервенция – 65 със селективна аденомектомия (оперирани до 1988 г. и 36 с разширена резекция, достигаща до аденохипофизектомия след 1988 г.). Пълна ремисия, продължаваща повече от 5 години, има само при 12 болни (11,9%). Във връзка с хормонален и морфологичен рецидив в хипофизата са реоперирани 8 болни, като 5 от тях са провели допълнителна лечетерапия. На 17 болни с данни за хормонална активност на заболяването, но без морфологичен рецидив в областта на хипофизата, е извър-

Abstract

Neurosurgical treatment mainly using transsphenoidal approach have been performed in 101 patients - 18 males and 83 females aged from 14 to 62 yrs for the period from 1989 to 1994. The patients were divided into 2 groups according to the extend of the resection – 65 with a selective adenomectomy (before 1988) and 36 with resection extending to adenohipophysectomy (after 1988). Only 12 patients (11,9%) reached a complete remission, lasting more than 5 years. Eight patients underwent re-operations because of hormonal and morphological recurrence and 5 of them were treated radiologically in addition. Adrenalectomy (unilateral or bilateral) was performed in 17 of the patients with hormonal but without morphological recurrence. In all of the latter micro- or macronodular hyperplasia was observed.

шена адrenaлектомия (едностранна или двустранна), като при всички е намерена микро- или макронодуларна хиперплазия.

В заключение, опитът ни показва, че базалните плазмени кортизолови нива и 24-часовата екскреция на свободния кортизол, 17 КС, 17 ОНКС, както и развитието на транзиторен следоперативен хипокортицизъм не са сигурен белег за трайна ремисия. С оглед на това препоръчваме провеждането на метопионовия тест за ранно откриване на рецидив.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Болест на Кушинг, микрохирургия на хипофизата, хиперкортицизъм.

Трансфеноидалната микрохирургия е метод на избор при лечението на болестта на Кушинг (БК), тъй като в 90% от случаите са налице АКТХ – секретирателни микроаденоми, а половината от тях са с диаметър под 5 мм. Чрез селективното отстраняване на тумора се цели запазването на останалата хипофиза и нормалната ѝ хормонална секреция [13]. При възрастни болни, както и при тежки форми на БК, се препоръчва хемихипофизектомия или разширена резекция, достигаща почти до аденохипофизектомия [14].

По литературни данни, с помощта на трансфеноидалната микрохирургия, хиперкортицизъмът се коригира и настъпва ремисия при 85% от болните, при други 10% се налага тотална хипофизектомия, а при 5% от болните лечението е неуспешно. В 10–15% от болните с БК, които са с макроаденоми и евентуално екстраселарно разрастване, оперативната интервенция е успешна само в 25% от случаите [5, 6, 12, 14].

Неотдавна Европейската група за проучване на болните с БК съобщи резултати от трансфеноидална хирургия при 668 болни с БК от 25 центъра в Европа, лекувани в периода между 1975 и 1990 година [2]. Ранна клинична и биохимична ремисия на хиперкортицизъм се

In conclusion, according to our clinical experience we consider that basal plasma cortisol levels and 24-hour urine excretion of free cortisol, 17 KGS and 17 OHCS as well as the development of transitory postoperative hypocorticism can not serve as reliable signs of consistent remission. We propose the metyrapone test as a method for early detection of recurrence.

KEY WORDS: Cushing's disease, microsurgery of pituitary, hypercortisolism.

намира при 76,3% от болните. За съжаление не всички болни в ремисия са наистина излекувани – болестта рецидивира средно за период от 39,3 месеца при 12,7% от 510 болни, които са били в ремисия след операцията. Разпределението на рецидивите през проучвания период не показва никаква закономерност, така че би могло да се очаква, че по-продължителното проследяване ще даде възможност за изява на по-голям брой рецидиви.

Според D. N. Orth и G. W. Liddle (1971) идеалното лечение на БК се характеризира с 4 критерия: 1. Корекция на хиперкортицизъм; 2. Отстраняване на тумора, който може да застраши зрението и живота на болния; 3. Предотвратяване настъпването на хипопитуитаризъм; 4. Недопускане на постоянна зависимост от заместителна хормонална терапия [9]. Според M. E. Molich (1980) трансфеноидалната аденомектомия е най-близкият до идеалния метод и води до ремисия в около 60-80% от случаите [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От лекуваните в Клиничния център по ендокринология и геронтология болни с БК за периода от 1980 до края на 1994 г., неврохирур-

гичното лечение, (основно по трансфеноидален път) е извършено на 101 болни на възраст от 14 до 62 години – 18 мъже (17,8%) и 83 жени (82,2%) и (съотношението мъже/жени е 1:4,6). Според размера на туморите се разпределят така: с микроаденоми – 82 (81,2%) и с макроаденоми – 19 (18,8%). В зависимост от обема на оперативната намеса болните са разпределени на 2 групи: I група – 65 болни, оперирани до 1988 год., на които е извършена селективна трансфеноидална аденомектомия и II група от 36 болни с разширена резекция, достигаща до аденохипофизектомия. Тази промяна в обема на оперативната интервенция се наложи поради високия процент на незадоволителните резултати след селективната аденомектомия.

Болните са изследвани клинично и хормонално по протокол преди операцията и на 3-я месец, 1-та, 2-та, 3-та, 5-та, 7-та, 10-та и над 10-тата година (за някои). Изследването включваше определяне ритъма на адренкортикотропния хормон (АКТХ) и кортизола, 17 кетостероиди (17 КС), 17 хидрокси стероидите (17 ОНКС) и свободния кортизол в урината, тестовете за потискане с 2 и 8 mg dexamethason (Prednisolon F), стимулация със Synacthen depot. Освен това в същите срокове е извършено и компютортомографско изследване, изследване на хипофиза и надбъбреците.

АКТХ се определяше радиоимунологично с готови търговски китове, плазменият кортизол – спектрофлуориметрично с апарат „Opton“, екскрецията на 17 КС ставаше по метода на Zimermann, а на 17 ОНКС по метода на Porter-Silber, свободният кортизол в урината се измерваше по метода на Ratcliff и Hill от 1973 год.

РЕЗУЛТАТИ

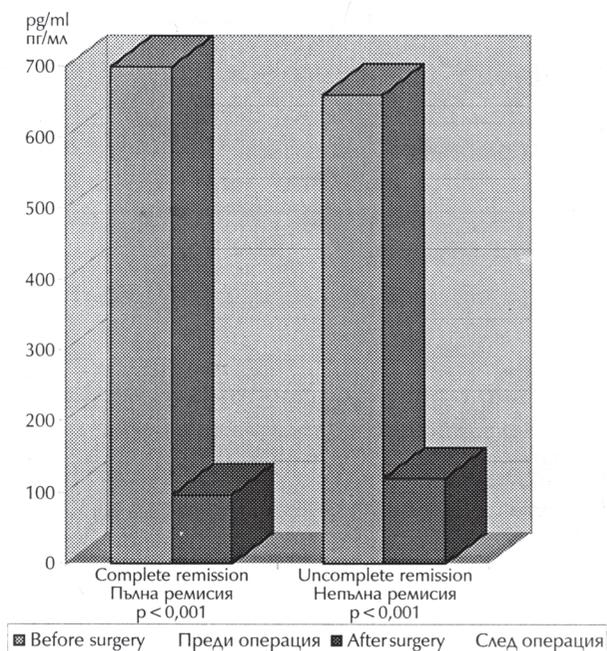
Изследване на ритъма на АКТХ е извършен само при част от болните от 1-ва група (оперирани до 1988 год.) – базално и след операцията, в период от 3 месеца до 1 година. При болните с пълна ремисия АКТХ спада от $704,2 \pm 199,9$ pg/ml на $92,6 \pm 44,2$ pg/ml ($P < 0,001$), докато при останалите болни (с подобрение или

без ефект) нивото на АКТХ от $663,3 \pm 76,9$ pg/ml спада значимо, но остава повишено – $140,5 \pm 81,5$ pg/ml ($P < 0,001$), (фиг. 1.) Изследване във втората група не е провеждано по технически и финансови съображения.

Таблица 1. / Table 1.

Плазмени нива на АКТХ (pg/ml) при болните от I група според ефекта от лечението
Plasma ACTH levels (pg/ml) in patients of I group according to the results of the treatment

	Пълна ремисия Complete remission	Непълна ремисия Incomplete remission
Преди операция Before surgery	$704,2 \pm 199,2$	$663,3 \pm 76,9$
След операцията After surgery	$92,6 \pm 44,2$	$140,5 \pm 81,5$
P <	0,001	0,001



Фиг. 1. Динамика на АКТХ преди и след оперативното лечение

Fig. 1. ACTH – dynamics before and after surgery

Всички болни преди операцията имаха нарушен денонощен кортизолов ритъм, с изключение на 7 души, при които ритъмът бе нормален, но липсваше потискане с dexametazon-

Таблица 2. / Table 2.

Хормонални показатели при двете групи болни, проследени пред- и постоперативно Hormonal parameters in both groups before and after surgery						
	Преди операцията Before surgery		След операцията after surgery			
	I група I group	II група II group	След 3 месеца After 3 months		След 1 година After 1 year	
			I група I group	II група II group	I група I group	II група II group
Кортизол – 8 ч. Cortisol – 8 h	17.18 ± 4.17	16.93 ± 2.38	12.47 ± 1.09	11.89 ± 1.42*	13.23 ± 3.83	12.37 ± 0.87
Кортизол – 22 ч. Cortisol – 22 h	15.88 ± 3.8	16.77 ± 2.27	9.23 ± 0.85	8.87 ± 2.09	12.56 ± 3.12	9.26 ± 1.53***
След 2 мг ПреднизолонФ After 2 mg Prednisolon F	13.1 ± 3.7	14.72 ± 0.6*	6.67 ± 0.73	8.99 ± 1.58***	8.2 ± 1.05	9.52 ± 2.1***
Свободен кортизол в урината Urine free cortisol	317.5 ± 44.42	374.2 ± 31.5***	188.3 ± 21.1	173.14 ± 18.9***	194.5 ± 27.7	89.17 ± 25.5

P < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001

Таблица 3. / Table 3.

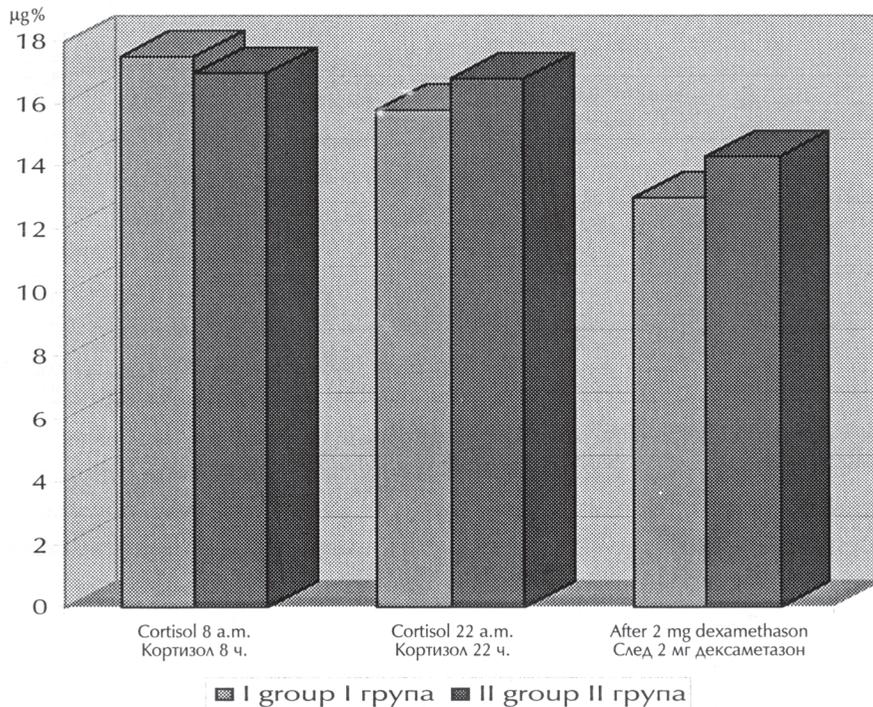
Хормонални показатели при двете групи болни, проследени пред- и постоперативно Hormonal parameters in the both groups before and after surgery						
	Преди операцията Before surgery		След операцията after surgery			
	I група I group	II група II group	След 3 месеца After 3 months		След 1 година After 1 year	
			I група I group	II група II group	I група I group	II група II group
Кортизол – 8 ч. Cortisol – 8 h	16.26 ± 2.5	14.91 ± 1.76**	15.79 ± 2.31	15.2 ± 2.86	14.81 ± 4.2	14.6 ± 1.4
Кортизол – 22 ч. Cortisol – 22 h	11.87 ± 3.1	10.63 ± 2.41*	10.55 ± 2.79	10.98 ± 3.01	10.13 ± 2.98	10.33 ± 1.7
След 2 мг ПреднизолонФ After 2 mg Prednisolon F	10.2 ± 0.98	10.99 ± 1.4**	11.33 ± 1.29	10.75 ± 1.42*	12.2 ± 0.89	10.57 ± 1.2***
Свободен кортизол в урината Urine-free cortisol	203.5 ± 20.4	202.91 ± 21.3	207 ± 15.9	205 ± 16.66	205.4 ± 17.7	200.1 ± 23.8

P < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001

um (Prednisolon F). Не се открива значима разлика в базалните сутрешни, както и вечерни нива на кортизола в двете групи. Динамичното проследяване на тези показатели е посочено на фиг. 2. И при двете групи липсваше сигнификантна разлика в базалните нива на 17 КС и 17 ОНКС, както и в реакцията им след 8 mg Prednisolon F (фиг. 3.)

впечатляващо е запазването на патологичната реакция след нощния супресионен тест с 2 mg Prednisolon F.

За разлика от болните във II група броят на получените следоперативна ремисия от I-ва група бяха само – 11 души (16,9% от 65 болни), докато при останалите 54% бе налице безспорно подобрене, но без ремисия. Ако такава нас-



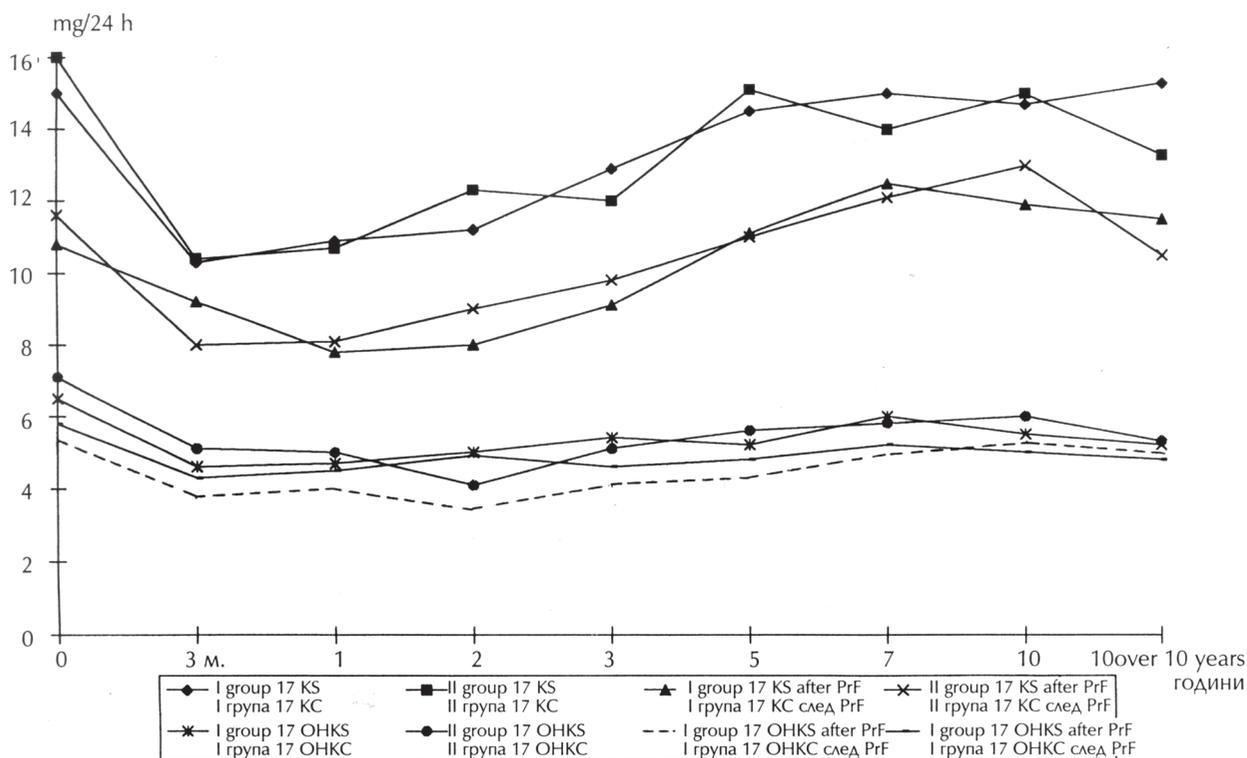
Фиг. 2. Кортизолова секреция и реакцията ѝ след 2 mg дексаметазон
Fig. 2. Cortisol secretion and response to 2 mg dexamethasone

От фиг. 2 е видно, че непосредствено и до 2 години след операцията по-добър клиничен и хормонален резултат се получава във II-ра група (лекувана по-радикално неврохирургически). След това започва постепенно повишаване на хормоналните показатели, което съвпада и с клиничните прояви на настъпващия рецидив, а при част от болните – и с установяването на морфологичен рецидив в хипофизата. От тази II група до 2-та – 3-та година след операцията клинична ремисия имаше при 31 болни (86,1%), макар че непосредствено след операцията и при контролните изследвания и на 3-я месец се намериха данни за латентна надбъбречнокорова недостатъчност при 17 болни (47,2% в група от 36 болни). Независимо от това

тъпваше, тя се оказваше временна и обикновено в периода между първата и втората следоперативна година се възстановяваха проявите на БК. При 12 болни от тази група (12,5%) се наложи адrenaлектомия, най-често двустранна. Във втората група поради липса на ефект и задълбочаване на клиничните прояви на БК адrenaлектомия се предприе при 6 болни (16,7% от 36 болни), от които при 5 се установи нодуларна хиперплазия, а при един – дифузна хиперплазия.

ОБСЪЖДАНЕ

Ранната преценка на резултата от оперативната интервенция на хипофизата при болестта на Cushing е важна за по-нататъшното лечение на



Фиг. 3. Динамично проследяване на уринните метаболити и реакцията им след супресионния тест с 8 мг дексаметазон
Fig. 3. Dynamics of basal urinary metabolites and their response to 8 mg dexamethasone

болните с персистиращ хиперкортизолизъм. Болни, при които сутрешните кортизолови нива и/или 24-часовата уринна екскреция са над нормалните граници през ранния постоперативен период (5–14 ден) са с незадоволителен оперативен резултат. При тях трябва да се обсъди допълнително лечение. Обратно, ако сутрешните нива на кортизола и 24-часовата му екскреция са понижени и особено ако се наблюдават симптоми на вторична надбъбречнокорова недостатъчност, вероятно ще последва клинична ремисия [3].

Изследваните от нас болни, които ще имат рецидив след начална ремисия, показват също сигнификантно по-високи сутрешни кортизолови нива, както и 24-часова екскреция на свободния кортизол в сравнение с болните, които ще имат трайна ремисия. Подобни данни са намерили и някои други автори [10, 15].

Въпреки успешно проведената интервенция и гладък следоперативен период, в групата на неповлияните болни, във връзка с усложнения от самата БК и основно от сърдечно-съдови и мозъчни усложнения до 3-я месец починаха 2 болни, до 3-та година – 7 болни и до 5-та година още 2 болни.

Нашите резултати след микрохирургична интервенция на хипофизата не са така блестящи както посочените в литературата, тъй като пълна ремисия, продължаваща повече от 5 год., има само при 12 болни (11,9%). В повечето случаи е налице непълна ремисия или липса на ефект от неврохирургичното лечение. Във връзка с морфологичен рецидив на тумора в хипофизата 8 болни бяха реоперирани (5 отново по трансфеноидален път, 3-ма с краниална трепанация), а на 5 се назначи допълнително курс телегаматерапия. Останалите болни следоперативно се лекуваха с централни блокери (bromocriptin, peritol) или в комбинация с блокери на стероидогенезата (chloditan, lysodre, nizoral).

Тестът за потискане с dexamethason се смята за важен критерий за предричане на рецидив [11]. Дълготрайното наблюдение показва, че най-характерно за двете групи болни (с и без ремисия) е липсата на нормална реакция след потискане с Prednisolon F. Това потвърждава персистирането на хипоталамичното нарушение, поради което не може да се възстанови нормалният механизъм на обратната връзка. На този фе-

номен обръщат внимание и други автори [4, 7].

Както се вижда, базалните плазмени кортизолови нива, 24-часовата екскреция на свободния кортизол и тестът с dexamethason не са съвсем сигурен белег за трайна ремисия. Затова van Aken et al. (1977) препоръчват провеждането и на метопионов тест за ранно откриване на рецидив [1].

Ниският процент на болните при БК с трайна ремисия, продължаваща повече от 5 години (11,9%), персистирането на хипоталамичните нарушения (липса на нормален механизъм на обратна връзка след тестовете за потискане с Prednisolon F), развитието на рецидивни аденоми след няколко години (след като контролните КТ – изследвания на хипофизата дотогава са били нормални) говори в полза на хипоталамична обусловеност за развиващите се аденоми в хипофизата или по-скоро, че се касае за аденоматозна хиперплазия на кортикотрофите (като аналогия на промените, наблюдавани в надбъбречните жлези).

Според нашите наблюдения само въз основа на един диагностичен тест не може да се предскаже ремисия на БК след микрохирургия на хипофизата. С оглед на това приемаме, че е необходимо извършването и на метопионов тест като по-сигурен критерий за ремисия.

Проспективните проучвания върху голям брой болни и продължителното наблюдение са необходими, за да се определи комбинацията от клинични и хормонални показатели, предсказващи трайна ремисия.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Akrn, M. van, W. den Herder, A. J. van der Lely et al. *Postoperative metyrapone test in the early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease*. Clin. Endocrinol., 47, 1997, 2, 145–149.

2. Bochcchio, D., M. Losa, M. Buchfeder. & the European Cushing's Disease Survey Study Group. *Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 1995, 3114–3120.

3. Friedman, T., G. Chrousos, *Transsphenoidal resection in Cushing's disease: definition of success*. Clin. Endocrinol., 39, 1993, 701.

4. Jeffcoate, W., S. Dauncey, C. Selby. *Restoration of dexamethasone suppression by incomplete adenectomy in Cushing's disease*. Clin. Endocrinol., 39, 1985, 193–199.

5. Lindholm, J. *Endocrine function in patients with Cushing's disease before and after treatment*. Clin. Endocrinol., 36, 1992, 151–159.

6. Mampalam, T. J., J. B. Tyrrell, C. B. Wilson. *Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases*. Ann. Intern. Med., 109, 1988, 487–493.

7. McDonald, S., S. Van Hofe, S. Dorfman et al. *Delayed cure of Cushing's disease after transphenoidal surgery of pituitary microadenomas*. J. Neurosurgery, 49, 1989, 593–596.

8. Molitch, M. E.: *Cushing's disease*. In: „Pituitary adenomas“, (Eds. S. Adelman). Raven Press, New York, 1980, 119–139.

9. Orth, D. N., G. W. Liddle. *Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome*, N. Engl. J. Med., 1971, 285, 243–247.

10. Pieters, G., A. Hermus, E. Meijer et al. *Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 69, 1989, 1122–1126.

11. Sonino, N., M. Zielesny, G. A. Fava et al. *Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 81, 1996, 7, 2647–2652.

12. Tindall, G. T., C. J. Herring, R. V. Clark et al. *Cushing's disease: results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures*. J. Neurosurg., 72, 1990, 363–369.

13. Tyrrell, J. B., J. W. Findling & D. C. Aron. *ACTH-secreting pituitary adenomas: Cushing's disease*; In: „Basic and Clinical Endocrinology“ eds. Greenspan, F. S. & J. D. Baxter. Prentice-Hall International Inc, USA, 1994, 110–114.

14. Tyrrel J. B., R. M. Brooks, P. A. Fitzgerald et al. *Cushing's disease. Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas*. N. Engl. J. Med, 298, 1978, 753–758.

15. Vignati, F., M. Berselli, P. Loli *Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovin corticotropin-releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease*. European J. Endocrinol., 130, 1994, 235–241.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р М. Андреева,
КЦЕГ, бул. „Д. Груев“ № 6, София, 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Калциев обмен при болни с обострена хронична дихателна недостатъчност

Й. Вълков, В. Лазарова¹, В. Илиева, Р. Рашков, З. Никитов, К. Трифонов, М. Иванова, Г. Пракова, Д. Петрова

Тракийски университет, Медицински факултет,
Катедра Пропедевтика на вътрешните болести

¹ Централна факултетска клинична лаборатория, Стара Загора

Calcium metabolism in patients with exacerbated chronic pulmonary insufficiency

J. Valcov, V. Lazarova, V. Ilieva, R. Rashkov, Z. Nikitov, K. Trifonov, M. Ivanova, G. Prakova, D. Petrova

Thracian University, Faculty of Medicine, Department of Propedeutics of Internal Medicine,

¹ Central faculty Clinical Laboratory, Stara Zagora

Резюме

При клинични условия бяха изследвани болни с хронична дихателна недостатъчност. Определени бяха параметрите на КАС и степените и формите на ДН. Установиха се понижени стойности на йонизирания калций, без статистически достоверна разлика между отделните групи с нарушения в КАС и хомогенността на вентилацията. Налице е корелационна зависимост между нивата на йонизирания калций и рН, рО₂ и кислородната сатурация.

Обсъждат се патогенетичните механизми на калциевите нарушения при болните с ХДН, които са от значение за диагностиката и коригирането им.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Хронична дихателна недостатъчност, йонизиран калций, АКР, белодробна вентилация.

Abstract

In patients with chronic respiratory insufficiency (CRI) the parameters of Acid-Base Status and degree/form of CRI have been determined. Decreased level of ionized Ca has been found without statistically significant differences between the groups with Acid-Base Status and ventilation homogeneity disturbances. Correlation has been found between the levels of ionized Ca, pO₂ and O₂sat important for the diagnosis and treatment of the patients with CRI. Pathogenetic mechanisms of Ca metabolism disturbances have been discussed.

KEY WORDS: Chronic respiratory insufficiency (CRI), Ionized calcium, Acid-Base status, pulmonary ventilation.

Дългогодишната хипоксемия при хронични белодробни заболявания и десностранната сърдечна недостатъчност включват чрез различни патогенетични механизми почти всички органи и системи [2, 4, 6, 7, 8]. Прилага се комбинирана терапия с кислород. АСЕ инхибитори, салидиуретици, инхибитори на карбоанхидразата, кардиотоници [2, 6]. Всичко това води до промени в хомеостазата на организма, изявени при електролитите и показателите на газовия и алкално-киселинния състав на кръвта [1, 2, 3, 4, 6, 8]. Описаните класически промени в електролитите в зависимост от респираторните и метаболитни нарушения на КАС в днешно време са ятрогенно изменени, което налага съвременното им проучване.

Цел на проучването е влиянието на хроничната дихателна недостатъчност (ХДН) с различни отклонения в киселинно алкалното състояние (КАС) на организма върху нивото на йонизиращия калций в плазмата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

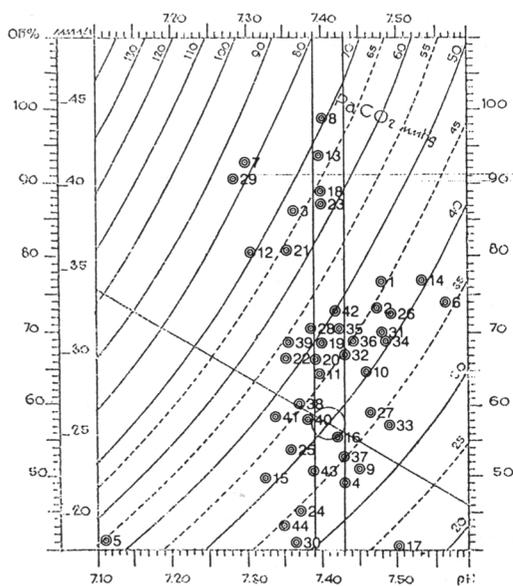
Изследвани са 44 болни с ХДН на базата на белодробни заболявания (ХОББ, бронхиектазна болест, пневмосклероза) на средна въз-

раст $61,57 \pm 23,57$ год. Дихателната недостатъчност бе определена анамнестично, клинично, при някои болни спирографски и с КАС. КАС бе изследван на апарат „Korning 280“. Нивото на йонизиращия калций бе изследвано с йон – селективен електрод и директна потенциометрия. Резултатите бяха обработени с вариационен, корелационен и алтернативен анализ.

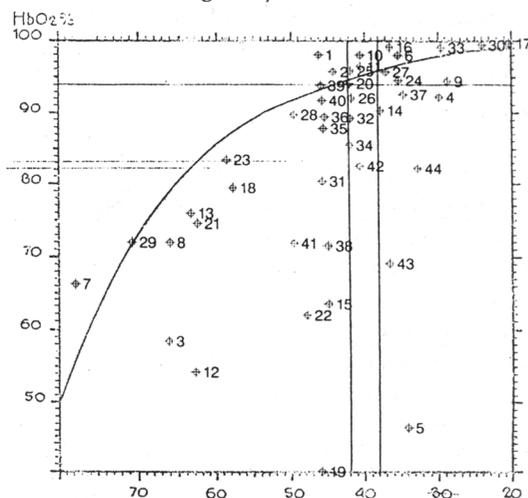
Според стойностите на КАС оформихме няколко групи от изследваните болни с помощта на диаграмите [3] на Davenport и Sadout & Lacoste.

От диаграмата на Sadout & Lacoste с хомогенна алвеоларна вентилация (ХАВ) и група на болни с нехомогенна алвеоларна вентилация (НАВ). При болните с ХАВ ($n=14$, $m=9$, $f=5$) установихме понижаване нивото на йонизиращия калций – $x=0,819$ mmol/l, с висок коефициент на вариация ($V=34,1\%$). При пациентите с НАВ – ($n=30$, $m=18$, $f=12$) – нивото на йонизиращия калций е $x=0,876$ mmol/l, с коефициент на вариация ($V=33,9\%$). Съпоставянето на двете средни величини ни даде t критерий 0,615, с уровень на значимост $p>0,05$. Следователно установената при двете групи болни хипокалциемия не е статистически достоверна и не се влияе от разпределението на газовете в белия дроб.

Алкално-киселинно равновесие/Acid-base status



Хомогенност на алвеоларната вентилация/
Homogeneity of alveolar ventilation



Фиг. 1. Калциев обмен при болни с хронична дихателна недостатъчност
Fig. 1. Ca metabolism in patients with chronic pulmonary insufficiency

От диаграмата на Davenport разделихме болните на такива с ацидоза (Респираторна и Метаболитна) и алкалоза (Р и М) и на взаимно компенсиралите се състояния – Респираторна ацидоза с Метаболитна алкалоза (РАц с МАл) и втора група – Респираторна алкалоза с Метаболитна ацидоза (РАл с МАц).

В групата болни с ацидоза (n=25, m=14, f=11) средната стойност на йонизиращия калций $x=0,804$ mmol/l, с коефициент на вариация $V=36,6\%$. При болните с алкалоза (n=19, m=13, f=6), средната стойност на йонизиращия калций е $x=0,929$ mmol/l, с коефициент на вариация $V=29,5\%$. При болните с РАц и МАл (n=30, m=17, f=13) нивото на йонизиращия калций е $0,862$ mmol/l, с коефициент на вариация $32,9\%$, а при тези с РАл и МАц (n=14, m=10, f=4), йонизиращия калций е $0,850$ mmol/l, с коефициент на вариация $36,7\%$.

При сравняването на средните стойности между различните групи установихме следните t – критерии (табл. 1.).

При сравняване нивото на йонизиращия калций в двете рязко разграничени групи по ВЕ, $BE > \pm 2,5$ и $BE < -2,5$ mEq/l, отразяващ метаболитните отклонения, установихме – в 80% хипокалциемии при болните с ацидоза и 60% – при болните с алкалоза; $t=0,85$, $p > 0,05$.

От направения корелационен анализ между нивото на йонизиращия калций в гореспоменатите групи и отделните показатели на КАС установихме следните резултати, показани в таблица 2.

ОБСЪЖДАНЕ

Установеното по-ниско от нормата ниво на йонизиращия калций при пациенти с ХДН е статистически незначимо, с голяма вариация, най-вероятно поради резорбтивни нарушения от гастроинтестиналния тракт, които са налице при продължителната тъканна хипоксемия.

Намерените хипокалциемични състояния, с по-висока процентна изразеност при аци-

Таблица 1. / Table 1.

Ниво на йонизиращия калций при различните форми на нарушения на КАС Level of ionized calcium in various forms of acid-base disturbances		
Групи изследвани болни Groups of studied patients	n – брой болни n – number of patients	x – mmol/l
Ацидоза (респираторна и метаболитна) Acidoses (respiratory and metabolic)	25	0,804
Алкалози (респираторна и метаболитна) Alkaloses (respiratory and metabolic)	19	0,929
Респираторна ацидоза с метаболитна алкалоза Respiratory acidosis with metabolic alkalosis	30	0,862
Респираторна алкалоза с метаболитна ацидоза Respiratory alkalosis with metabolic acidosis	14	0,850
Хомогенна вентилация Homogenous ventilation	14	0,819
Нехомогенна вентилация Non-homogenous ventilation	30	0,876
Ацидоза/Алкалози – $t=1,91$, $p > 0,05$ Ацидоза/Респираторна ацидоза и метаболитна алкалоза – $t=1,24$, $p > 0,05$ Ацидоза/Респираторна алкалоза и метаболитна ацидоза – $t=0,89$, $p > 0,05$ Алкалози/Респираторна ацидоза и метаболитна алкалоза – $t=0,83$, $p > 0,05$ Алкалози/Респираторна алкалоза и метаболитна ацидоза – $t=0,71$, $p > 0,05$ Респираторна ацидоза и метаболитна алкалоза/респираторна алкалоза и метаболитна ацидоза – $t=0,068$, $p > 0,05$ Хомогенна вентилация/нехомогенна вентилация – $t=0,615$, $p > 0,05$		

Таблица 2. / Table 2.

Корелационен коефициент на йонизирания калций и показателите на КАС Correlation between ionized calcium and parameters of acid-base status							
	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO _{3a}	tCO ₂	BE _{vt}	O ₂ Sat.
Ацидоза Acidoses	0,364	0,047	-0,048	0,168	0,168	0,235	
Алкалози Alkaloses	0,374	0,06	0,202	0,215	0,208	0,306	0,263
Респираторна алкалоза и Метаболитна ацидоза Respiratory alkalosis and Metabolic alkalosis	-0,271	0,122	-0,370	-0,021	-0,013	-0,121	-0,401
Респираторна ацидоза и Метаболитна алкалоза Respiratory acidosis and Metabolic alkalosis	0,427	-0,319	0,462	-0,125	-0,136	0,055	0,400
Хомогенна вентилация Homogenous ventilation	0,417	-0,086	-0,077	0,137	0,125	0,271	0,288
Нехомогенна вентилация Non-homogenous ventilation	0,020	-0,217	0,299	-,150	-0,153	-0,116	0,275

дозите, е от особено значение при болни с ХДН, които се лекуват с бронходилататори, калциеви антагонисти и при провеждане на дигитализирането им. Важно е и асоциацията на хипокалциемията с удължаването на ОТ интервала от ЕКГ, което е предпоставка за възникване на възбудно-проводни разстройства.

Корелационната зависимост на йонизирания калций от показателите на КАС се прояви в умерена степен при pH и O₂ sat.

ИЗВОДИ

1. При всички изследвани пациенти с ХДН се установяват понижени средни стойности на йонизирания калций.

2. Не се установява статистически достоверна разлика в нивата на йонизирания калций между отделните форми на нарушения според КАС и хомогенността на вентилацията.

3. Установява се умерено изразена положителна корелационна зависимост между йонизирания калций и pH при ацидоза, алкалози,

РАц с МАл, ХАВ и между йонизирания калций и O₂ sat. при РАл с МАц.

4. Намери се умерено изразена отрицателна корелационна връзка между калций и pH, PO₂ и O₂ sat. при РАл с МАц.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Коев Д, и кол., *Клинична Ендокринология*, МФ, София, 1992, 146–50.
2. Павлов Б. и Б. Цанев, *Хронична дихателна недостатъчност*, МФ, София, 1981, 11–37, 53–60, 94–147.
3. Шипков Т. и кол. *Лабораторните резултати в диагностичния процес*, МФ, София, 1987, 174–201.
4. Кирич И., *Патологична физиология*, МФ, София, 1991, 110–13–17.
5. Сепетлиев Д., и кол. *Клинична пневмология*, МФ, София, 1976.
6. Добрев П. и кол. *Клинична пневмология*, МФ, София, 1987, 389–400, 480–493.
7. Cotes JF: *Lung Function*, 4 th ed. St. Louis, Mosby, 1979.
8. West JB: *Pulmonary Pathophysiology – The Essentials*, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.

Оценка на хипофизарната аденомектомия като метод на лечение при пролактиномите

М. Андреева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Орбецова, С. Димитров¹

Клиничен център по Ендокринология, Медицински университет, София

¹ Клиника по Неврохирургия, ДУБ „Св. Анна“, София

Evaluation of pituitary adenomectomy as a method of treatment in prolactinomas

M. Andreeva, Ph. Kumanov, A. Tomova, M. Orbetzova, S. Dimitrov¹

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

¹ Clinic of Neurosurgery, State University Hospital „St. Anne“, Sofia

Резюме

Проучването обхваща 133 болни с доказан пролактином /122 жени на възраст 15–53 години (средна възраст $30,1 \pm 0,66$ години) и 11 мъже на възраст 20–62 години (средна възраст $35,82 \pm 11,75$ години). Всички те са претърпели хирургично лечение за периода от 1978 г. до 1995 г. Болните са изследвани предоперативно, както и между третия и шестия месец и в края на първата година след операцията.

Средните предоперативни нива на пролактина при жени са $4083,5 \pm 498,2$ mIU/L. Пролактинът намалява сигнификантно до $1972,8 \pm 498,2$ mIU/L ($P < 0,001$) между третия и шестия следоперативен месец и показва лека тенденция към покачване (до $2348,0 \pm 183,16$ mIU/L) в края на първата следоперативна година, оста-

Abstract

The study comprises 133 patients with established prolactinoma/122 females, aged 15–53 years (mean age $30,1 \pm 0,66$ years) and 11 males, aged 20–62 years (mean age $35,82 \pm 11,75$ years). All of them have been treated surgically from year 1978 to 1995. The patients were studied preoperatively as well as between the third and sixth months and on the first year after surgery.

The mean preoperative prolactin level in the females was $4083,5 \pm 498,2$ mIU/L. It decreased significantly to $1972,8 \pm 498,2$ mIU/L ($P < 0,001$) between the third and sixth postoperative months and showed slight tendency to increase (up to $2348,0 \pm 183,16$ mIU/L) at the end of the first postoperative year, remaining significantly lower ($P < 0,001$) as compared to the initial level. A

вляйки все още сигнификантно по-нисък ($P < 0,001$) в сравнение с първоначалните нива.

Пълна клинична и хормонална ремисия е постигната при 32 (26,2%) от жените между третия и шестия постоперативен месец. Нормопролактинемията се запазва само при 20 болни (16,4%) до края на първата година.

При 18 жени (14,8%) е намерен синдром на поликистозните яйчници, предшестващ развитието на пролактинома. При 57 жени (46,7%) пролактиномът се развива след бременност и/или раждане, а при останалите е открит по повод на първичен стерилитет.

Циркулиращите пролактинови концентрации при мъже са много високи преди лечение, движещи се между 1755 и 17200 mIU/L, средна стойност $7797,8 \pm 1617,97$ mIU/L.

Нашите данни подкрепят становището, че допаминовите антагонисти не могат напълно да изместят неврохирургичното лечение на пролактиномите. Хипофизарната аденомектомия запазва определено място като метод на избор.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пролактин, пролактином, хипофизарна аденомектомия.

Пролактономът е най-честият ендокринно активен аденом на хипофизата. Микропролактиномите се срещат в 11% от общото население и са най-честите хипофизарни аденоми [7].

Целта на лечението на пролактиномите е нормализиране на пролактиновата секреция, възстановяване на хипофизната и гонадната функция и атакуване на обемния процес, който заплашва да доведе до деструкция на хипофизата и до компресия на зрителните или други черепномозъчни нерви. Засега се разполага с 3 лечебни метода: медикаментозен, хирургичен и лъчев. С въвеждането на мощните допаминови агонисти фармакотерапията на хиперпролактинемията се превърна в сериозна алтернатива на неврохирургичното и лъчевото лечение [10]. Лечебният метод трябва да се избира строго индивидуално при всеки болен, като се отчитат редица фактори (социално-икономически, готовност за съдействие от страна на болния и др.).

complete clinical and hormonal remission was achieved in 32 (26,2%) of the females between the third and sixth postoperative months. The normoprolactinaemia persisted in only 20 patients (16,4%) until the end of the first year.

Preceding polycystic ovary syndrome was found in 18 females (14,8%). In 57 females (46,7%) prolactinomas developed after pregnancy and/or labour and in the rest it was discovered in the view of primary sterility.

Circulating prolactin concentrations in males were very high prior to treatment, ranging from 1755 to 17200 mIU/L, mean value $7797,8 \pm 1617,97$ mIU/L.

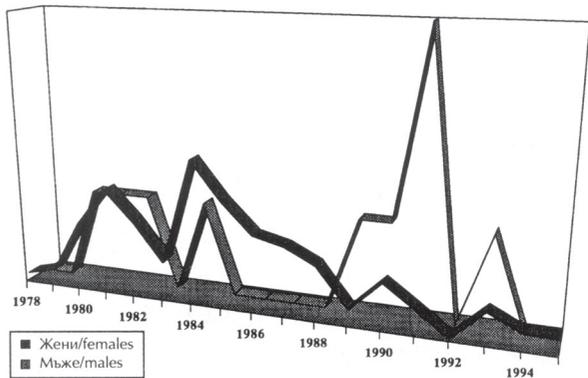
Our data confirm that dopamine antagonists could not replace definitely neurosurgical treatment of prolactinomas. Pituitary adenectomy keeps its certain place as a method of choice.

KEY WORDS: prolactin, prolactinoma, pituitary adenectomy.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От 1978 г. до 1995 г. в Клиниката по хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания при Клиничния Център по Ендокринология и Геронтология са диагностицирани, оперирани и проследени общо 132 болни с пролактиноми: 122 жени на възраст от 15 г. до 53 г. (средна възраст $30,1 \pm 0,66$ г.) и 11 мъже от 20 г. до 62 г. (средна възраст $35,82 \pm 11,75$ г.). На фиг. 1. и фиг. 2. е показано разпределението на болните съответно по година на операцията и по възрастта им.

При 7 от жените и при 1 от мъжете бе предприета транскраниална операция. При останалите интервенцията беше извършена чрез трансфеноидален достъп. Болните бяха подложени на оперативно лечение поради експанзията на аденома със засягане на околните тъкани или поради невъзможност за консервативно лечение (непоносимост към допаминови агонис-



Фиг. 1. Процент на операциите през годините на изследвания период
Fig. 1. Percentage of operations during the study period

ти, непълноценно сътрудничество с лекарския екип, икономически съображения, нежелание за дълготрайно лечение и др.).

Болните бяха изследвани предоперативно, както и между 3-ия и 6-ия месец и в края на първата година след операцията, по отношение на серумните нива на пролактин, тиреотропния хормон (TSH), тиреоидните хормони, извършвани са профилна рентгенография на черепа, компютърна томография (КТ) на хипофизата и изследване на визуса, периметрите и очните дъна. След изтичане на първата година от операцията по-нататъшното наблюдение се осъществяваше на фона на лечение с бромергокриптин, временно преустановявано за контролните изследвания.

Серумните хормонални нива бяха определяни радиоимунологично с готови търговски реактиви. За горна граница на нормата за пролактин беше прието ниво 600 mIU/L за жени и 450 mIU/L за мъже.

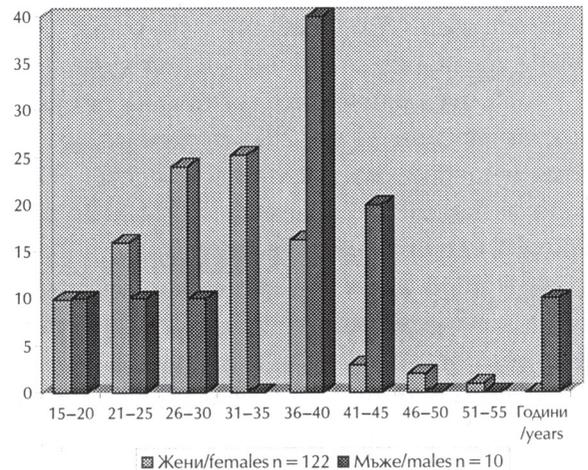
РЕЗУЛТАТИ

Фигура 3 отразява процентното съотношение между микро- и макропролактиномите при болните от двата пола.

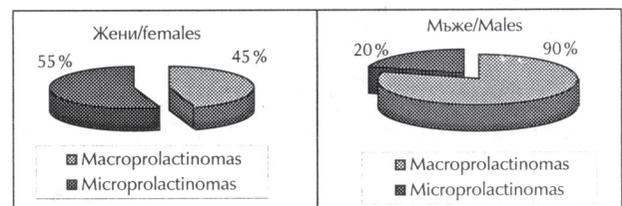
На фиг. 4. е изобразено разпределението на болните според серумното ниво на пролактин преди операцията.

Жени с пролактиноми

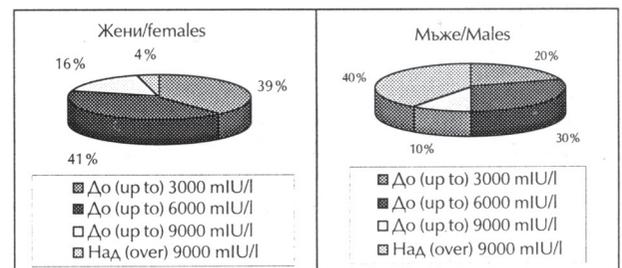
От всичките 122 изследвани болни галакторея беше установена при 112 (91,8%), а



Фиг. 2. Разпределение на оперираните болни по възраст
Fig. 2. Age distribution of patients with prolactinomas



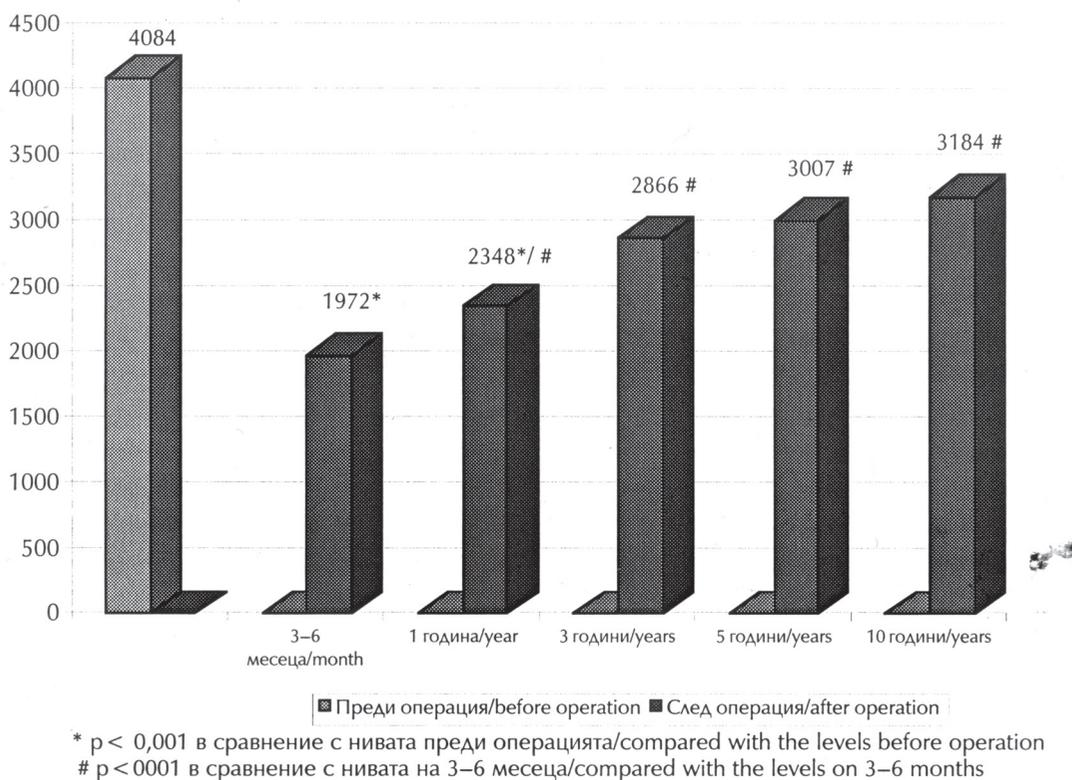
Фиг. 3. Разпределение на болните според размера на турското седло
Fig. 3. Patients distribution according to sella turcica size



Фиг. 4. Разпределение на болните според предоперативните нива на пролактин
Fig. 4. Patients distribution according to preoperative prolactin levels

менструални нарушения – у 97 (79,5%).

Средното серумно ниво на пролактин преди операцията е $4083,5 \pm 498,2$ mIU/L. Между 3-ия и 6-ия постоперативен месец същото се оказа $1972,8 \pm 209,02$ mIU/L ($P < 0,001$), а в края на първата година след операцията се покачи до $2348 \pm 183,16$ mIU/L – стойност, оставаща значимо по-ниска от предоперативната ($P < 0,001$). През следващите години се запази тенденцията към постепенно повишаване на пролактиновите нива (фиг. 5.).



Фиг. 5. Средни нива на пролактин (mIU/l) при жените преди и след операция
Fig. 5. Mean prolactin levels (mIU/l) in women before and after operation

Само при 32 жени (26,2%) настъпи нормализация на пролактин в периода между 3-ия и 6-ия месец, докато до края на първата година нормопролактинемия поддържаха само 20 болни (16,4%). Във всички останали случаи, в зависимост от данните от КТ на хипофизата, очния статус и пролактинемията, се прибегна до медикаментозно лечение с бромергокриптин в доза от 2,5 до 15 mg дневно (средно между 5 и 10 mg). При 13 от жените се наложи извършване на реоперация. Инсипиден диабет се разви следоперативно у 15 жени (12,3%) – траен у 11 и транзитен при 4.

В групата на болните на възраст от 15 до 20 години, състояща се от общо 12 момичета, при 7 бе налице галакторея и първична аменорея при добре развити вторични полови белези. С нормализирането на пролактиновите нива след операцията или след включване на бромергокриптин при тези момичета настъпи менархе. При 5 от 12-те момичета в тази група след менархе е настъпила трайна аменорея. При тях турското

седло беше с нормални размери, а КТ показа микроаденом. При 6 то беше уголемено, като КТ размерите на аденомите се движеха между 11 и 20 mm. При 1 болна се получи КТ данни за изключително голям аденом с експанзивен растеж.

При 18 от жените (14,8%), преди диагностицирането на пролактинома по повод на менструални нарушения, хирзутизъм и стерилитет, е извършена клиновидна резекция на яйчниците, при която са установени белези на поликистоза. При други 57 жени (46,7%) пролактинът се е развил непосредствено след бременност и раждане.

Мъже с пролактиноми

Разпределението на мъжете според наличието на микро- или макропролактиноми е показано на фиг. 3.

Основните оплаквания бяха изгубената способност за еякулиране и потиснатото либидо. На преден план от сексуалните оплаквания излиза рязкото прекъсване на семеотделянето (при 50% от нашите болни).

У никого не се установи гинекомастия. Четирима бяха със слаба галакторея, при това двустранна и в четирите случая.

Осем от мъжете бяха оперирани трансфеноидално, а 1 от тях бе подложен и на радиотерапия. Останалите трима се лекуваха само с бромокриптин.

Предоперативното серумно ниво на пролактина беше между 1755 и 17200 mIU/L (средно $7797,8 \pm 1617,97$ mIU/L). В периода между 3-ия и 6-ия месец след операцията при двама се отбеляза нормализиране, но у други двама се установи дори нарастване на серумния пролактин. В края на първата година след операцията хиперпролактинемия, макар и със стойности по-ниски от изходните, се наблюдаваше при двама болни.

За разлика от жените, никой от мъжете не разви инсипиден диабет.

Предоперативно бе определено серумното ниво на тестостерона у 3 болни и то се оказа сигнификантно по-ниско от други 4 мъже с нетуморна хиперпролактинемия ($5,1 \pm 2,7$ срещу $16,1 \pm 4,9$ mIU/L, $P < 0,05$). Обаче у всички изследвани с пролактиноми серумните нива на LH и FSH бяха нормални.

ОБСЪЖДАНЕ

Допаминовите агонисти не можаха да изместят напълно неврохирургичното лечение на пролактиномите. То намира приложение главно при микроаденомите и когато, по една или друга причина, не може да се прилагат медикаменти [5, 6, 10, 11].

За разлика от данните в литературата ние установихме почти еднаква честота на макро- и микроаденомите у жените (45% : 55%). Макропролактиномите преобладават у мъжете, което съвпада с наблюденията на други автори [6, 10].

Галакторея се появява у 80% от жените с хиперпролактинемия, обаче измежду жените с галакторея само 50% са с хиперпролактинемия. Така, галактореята не е надежден показател за наличие или липса на хиперпролактинемия [8]. Галактореята е необичайна при мъжете и се среща само при около 30% от тези с хиперпролактинемия. Обаче, наличието на галак-

торея при тях е фактически патогномонично за хиперпролактинемия [8].

В литературата се сочат добри резултати от трансфеноидалната аденомектомия при болните с микропролактиноми с нормализиране на пролактина в 60-92% [1, 2, 3, 6, 9, 11], като според някои резултатите са по-добри при по-ниски изходни стойности на пролактина – под 4000 mIU/L [11]. Обаче това зависи до голяма степен от опита и уменията на неврохирурга. Такива пациенти трябва да бъдат оперирани само в големи центрове, където успешните интервенции са доказани. Хирургичният метод се прилага и при пациенти, които не понасят или са резистентни на медикаментозно лечение. Лъчетерапията се запазва за пациенти, при които медикаментозното и оперативното лечение са претърпели неуспех [8].

При макропролактиномите ($d > 10$ mm) обикновено нивата на пролактина са над 250 mg/L [8]. Тези тумори трудно се поддават на лечение [5]. При тях благоприятният ефект от трансфеноидалната операция се движи между 0 и 40% [1, 2, 3, 9], според някои автори излекуване настъпва в под 30% и в най-добрите хирургични ръце [8]... Съобщава се, че при 102 болни с макропролактиноми по хирургичен път не е постигната нормализация на пролактина и се е наложило включване на бромергокриптин, като при някои от болните дневните дози са достигнали 60 mg [11]. Но са отчитани изключително високи стойности на пролактина преди лечение – 622 000 mIU/L [4], каквито ние не сме наблюдавали.

Нашите резултати също не са много обнадеждаващи. Причините според нас следва да се търсят както в преобладаването на макропролактиномите, така и във високите изходни стойности на пролактина.

Смята се, че ниските постоперативни нива на пролактина – под 2,5 ng/mL (750 mIU/L), най-точно предсказват трайна ремисия [12]. Дългогодишното проследяване с временно прекъсване на прилагането на бромергокриптин показва, че с отдалечаване от времето на операцията, независимо от първоначалния ѝ ефект, постепенно и прогресивно серумните нива на пролактина се повишават, макар че на 10-та го-

дина не достигат предоперативните стойности. Ето защо ние се присъединяваме към мнението на онези автори [5], според които нормалните пролактинови нива непосредствено или кратко време след операцията не във всички случаи свидетелстват за оздравяване.

Една от причините за незадоволителни резултати може би е прилагането на сравнително малки дози бромергокриптин (обикновено 10–15 mg и никога 50–60 mg дневно, както се сочи в литературата). Но, според опита на някои автори [8], много пациенти се лекуват успешно с дози, по-ниски от 2,5 mg три пъти дневно, като в много редки случаи такъв режим на лечение е без резултат, а увеличаването на дозата над 7,5 mg е една честа грешка. Този подход се обосновава с факта, че големите тумори отговарят на същата доза на бромокриптин, както и малките, тъй като афинитетът на рецептора е един и същ, независимо от размера на дозата. Според нас, по-голяма част от болните изглежда трябва да приемат за цял живот допаминови агонисти. До същия извод стигат и други автори, подчертавайки, че лекарственото средство може да се намали и до много ниски дози [4].

Друго обяснение за липсата на ефект от операцията може да се търси в съпътстващо засягане на хипоталамуса от пролактинома или от хирургичната намеса, поради което тониичното инхибиращо въздействие на последния върху лактоτροφните клетки отслабва, те хиперплазират и в определени случаи образуват нови аденоми.

В заключение, нашият дългогодишен опит показва, че оперативното лечение на пролактиномите не може да бъде напълно изоставено и то, въпреки спорните резултати, запазва определено място. С разкриването на биологичните механизми, по които се развиват пролактиномите, ще се избистри и становището за оптималния лечебен подход.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Antunes, L. J., E. M. Housepian, A. G. Frantz et al.: *Prolactin-secreting pituitary tumors*. *Ann Neurol*, 1977, 2, 148–153.

2. Chang, R. J., W. R. Keye, J. R. Young et al.: *Detection, evaluation, and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea*. *Am J Obstet Gynecol*, 128, 1977, 356–363.

3. Hardy, J.: *Transsphenoidal microsurgery of prolactinomas*. In: „*Secretory tumors of the pituitary gland*“ (Eds. P. M. Black, N. T. Zervas, E.C. Ridgway, J. B. Martin). New York, Raven Press, 1984, 73–81.

4. Kohler, B., K. Piecha, B. Reichardt et al.: *Long term treatment of macroprolactinoma patients – a retrospective analysis of patients treated from 1971 to 1994*. In: „*Pituitary adenomas*“ (Eds. K. von Werder, R. Fahlbusch). Elsevier, Amsterdam, 1996, 325–329.

5. Nabarro, J. D. N.: *Pituitary prolactinomas*. *Clin Endocrinol*, 17, 1982, 2, 129–155.

6. Scamoni, C., C. Balzarini, G. Crivelli, A. Dorizzi: *Treatment and longterm follow-up results of prolactin secreting pituitary adenomas*. *J Neurosurg Sci*, 35, 1991, 1, 9–16.

7. Sisam, D. A., J. P. Sheehan, L. R. Sheeler: *The natural history of untreated microprolactinomas*. *Fertil Steril*, 48, 1987, 1, 67–71.

8. Thorner, M. O.: *Therapeutic controversy. Management of prolactinomas The case for initial surgical removal of certain prolactinomas*. *Medical treatment of prolactinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 4, 997–999.

9. Tindall, McLanahan, J. H. Christi: *Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia*. *J Neurosurg*, 48, 1978, 849–860;

10. von Werder, K., R. Fahlbusch, H.-K. Rjosk: *Dopamine agonists and prolactinomas: clinical and therapeutic aspects*. In: „*Lisuride and other dopamine agonists*“ (Eds. D. B. Calne et al.). New York, Raven Press, 1983, 255–269;

11. Von Werder, K. T. Eversmann, R. Fahlbusch et al.: *Endocrine-active pituitary adenomas: long-term results of medical and surgical treatment*. In: „*Pituitary hyperfunction: Physiopathology and clinical aspects*“ (Eds. F. Camanni, E. E. Mueller). New York, Raven Press, 1984, 385–406.

12. Wilson, C.: *Therapeutic controversy. Management of prolactinomas The case for initial surgical removal of certain prolactinomas* *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 4, 999–100.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Двадесетгодишен опит върху пролактиноми у мъже

Ф. Куманов, А. Томова, М. Андреева

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Twenty years experience with male prolactinomas

Ph. Kumanov, A. Tomova, M. Andreeva

Clinical Centre of Endocrinology and gerontology,
Medical University – Sofia

Резюме

Пролактиномите у мъжете са редки, късно се диагностицират и все още проучванията върху тях са твърде малко. В продължение на 20 години (от 1978 до 1997 г.) авторите са изследвали 12 мъже с пролактиноми, от които в 81,82% са доказани макропролактиноми. Основните оплаквания се свеждат до намаление на либидото, еректилна и еякулаторна дисфункция. Стойностите на базалните нива на пролактина се оказаха между 1755 и 17200 mIU/l (средно $6303,15 \pm 4237,99$ mIU/l), а тези на лутеинизиращия хормон ($1,65 \pm 0,91$ IU/l) и тестостерона ($5,55 \pm 2,50$ nmol/l) бяха сигнификантно по-ниски в сравнение със здравите мъже. Концентрациите на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) ($7,07 \pm 5,04$ mIU/l) обаче значимо превишаваха нормата, а при двама отговорът на

Abstract

Prolactinomas in men are rare, there is delay in diagnosis and the studies on them are still rather insufficient. For a 20-years period (from 1978 to 1997) we have studied 12 men with prolactinomas (in 81,82% macroprolactinomas). The main clinical characteristics included decreased libido, erectile dysfunction and ejaculatory disturbance. The serum basal prolactin concentrations were between 1775 and 17200 mIU/l (mean \pm SD; 6303.15 ± 4237.99 mIU/l); the levels of luteinizing hormone (3.57 ± 1.38 IU/l); follicle-stimulating hormone (1.65 ± 0.91 IU/l) and testosterone (5.55 ± 2.50 nmol/l) were significantly lower than those in healthy control males. The concentrations of thyroid stimulating hormone (TSH) (7.07 ± 5.04 mIU/l) were found significantly elevated and the response of TSH after thyrotropin

ТСХ след стимулация с тиреотропин рилизинг хормон беше повишен.

Осем болни бяха оперирани чрез трансфеноидален достъп, при един се предприе транскраниална хирургична намеса, последвана от телегаматерапия, а останалите трима се лекуваха с бромокриптин per os. Следоперативно се наложи лечение с допаминови агонисти и при оперираните болни.

И най-малките нарушения от страна на гонадната ос следва целенасочено да се изясняват с оглед ранното диагностициране на пролактиномите у мъже и постигането на по-добри терапевтични резултати.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пролактином, пролактин, полова ос.

Пролактин-секретиращите аденоми са най-често срещаните хипофизарни тумори [10, 15]. Обаче при мъжете те са относително редки – повече от 70% от случаите са у жени. Характерни за това заболяване са аменорея, стерилитет и галакторея при жените и хипогонадизъм, понижено либидо и локални компресивни симптоми при мъжете [6, 14, 20, 24]. По-голямата част от аденомите са микропролактиноми. Макропролактиномите може да се изявят с по-неспецифични нарушения като главоболие, стеснения на зрителните полета и хипопитуитаризъм [24].

При мъжете най-честа е еректилната дисфункция. Така, от 22 мъже с пролактин-секретиращи хипофизарни тумори, в 91% е имало еректилна дисфункция и понижено либидото [8]. При друго изследване [19] всички болни (100%) с хиперпролактинемия са били импотентни.

Проучванията върху мъже с пролактиноми са все още недостатъчни. С цел да обогатим познанията в тази насока, ние предлагаме нашите дългогодишни наблюдения.

releasing hormone in two of the patients was enhanced.

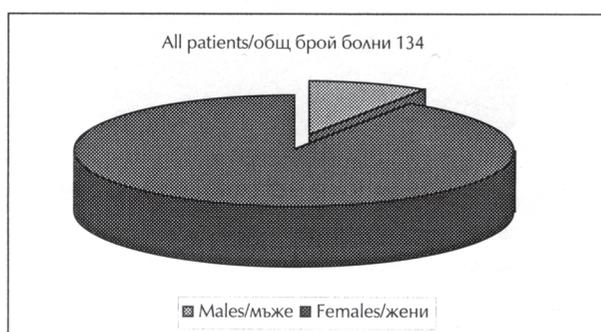
Eight patients have been surgically treated by transsphenoidal access. Transcranial operation followed by irradiation was performed in one male and the rest three patients were treated with bromocriptin per os. Treatment with dopamine agonists was required in some operated subjects.

Even the slightest disturbances of the gonadal axis in men should be purposefully clarified, so that early diagnosis of male prolactinomas and better therapeutic results are achieved.

KEY WORDS: prolactinoma, prolactin, gonadal axis.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От 1978 г. до 1997 г. включително в Клиничния център по ендокринологията и геронтологията са диагностицирани и проследени общо 134 болни с пролактиноми, от които 12 мъже на възраст от 20 г. до 62 г. (средна възраст $34,50 \pm 12,10$ г.) (фиг. 1). Осем бяха оперирани чрез трансфеноидален достъп, при 1 се предприе транскраниална операция, последвана от телегаматерапия поради еспанзия на аденома към околните тъкани, а останалите трима се лекуваха само с бромокриптин per os.



Фиг. 1. Разпределение на болните с пролактиноми по пол
Fig. 1. Sex distribution in patients with prolactinomas.

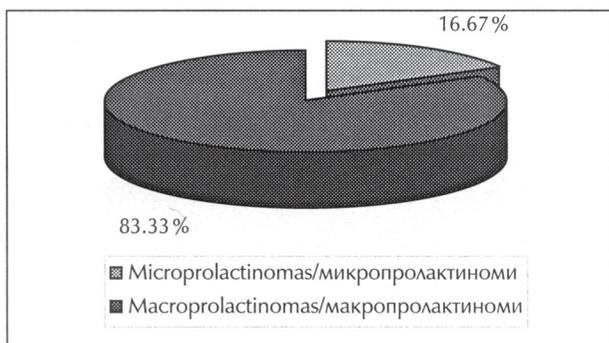
Болните са изследвани предоперативно, както и на 3-ия, 6-ия месец и в края на първата година след операцията по отношение на серумните нива на пролактина, тиреотропния хормон (ТСХ), щитовидните хормони. Определени са и изходните нива на тестостерона, лутенизиращия (ЛХ) и фоликулостимулиращия хормон (ФСХ). Хормоналните резултати бяха сравнени с тези на 15 здрави мъже в репродуктивна възраст. При 4 от болните ТСХ се проследи до 90 мин. след TRH тест (200 μ g TRH, Hoechst, Германия i.v. сутрин на гладно). Извършвани са профилна рентгенография на черепа, компютърна томография (КАТ) на хипофизата и изследване на визуса, очните дъна и периметрите. След изтичане на първата година от операцията по-нататъшното наблюдение се осъществяваше на фона на лечение с бромокриптин.

Серумните хормонални нива са определени радиомунологично с готови търговски реактиви. За горна граница на нормата за пролактин се приемаше 450 mIU/l за мъжете.

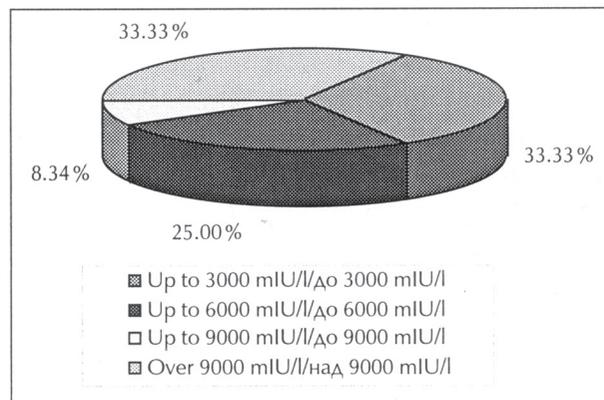
РЕЗУЛТАТИ

По-голямата част от болните бяха с макропролактиноми (83,33%) и само 16,67% – с микропролактиноми (фиг. 2). На фиг. 3 е показано разпределението им според серумното ниво на пролактина преди операцията. Както се вижда, преобладават мъжете с много високи концентрации на хормона.

Основните оплаквания бяха изгубената способност за еякулиране и потиснато либидо.



Фиг. 2. Разпределение на болните мъже с пролактиноми според размера на тумора
Fig. 2. Distribution of male patients according to tumor size.



Фиг. 3. Разпределение на болните според предоперативните нива на пролактина

Fig. 3. Patients distribution according to preoperative prolactin levels.

Интересно е, че то отслабва постепенно и в някои случаи не се възприема от болните като тревожна промяна. Един от мъжете (С. М. Ч.) съобщи, че либидото му е запазено, но е нарушен оргазмът. На преден план от сексуалните оплаквания излиза рязкото прекъсване на семеотделянето (42% от нашите болни бяха с аспермия). Интересно е, че болният със запазено либидо, при откриване на заболяването показва двукратно нормални стойности на спермограмата според критериите на СЗО (Laboratory manual, 1987, Cambridge University Press). Същият беше с макропролактином и с кушингоиден външен вид, но серумните нива на адренкортикотропния хормон и кортизола се оказаха в границите на нормата, а с КАТ не се установиха промени в надбъбреците.

Половината от болните бяха със затлъстяване I и II степен. У никого не се откри гинекомастия. Четирима бяха със слаба галактория, при това двустранна и в четири случая.

Предоперативното серумно ниво на пролактин се движеше между 1755 и 17200 mIU/l (средно $6303,15 \pm 4237,99$ mIU/l ($x \pm SD$), сигнификантно по-високо от това на контролите $270,05 \pm 112,98$ mIU/l, $p < 0.001$). В периода между 3 и 6 месец след операцията, при 2-ма се отбеляза нормализиране, но у други 2-ма се установи дори нарастване на серумния пролактин. В края на първата година след операцията хиперпролактинемия, макар и със стойности по-ниски от изходните, се наблюдаваше при 2-ма болни.

За разлика от жените, никой от мъжете не разви инсипиден диабет след операцията.

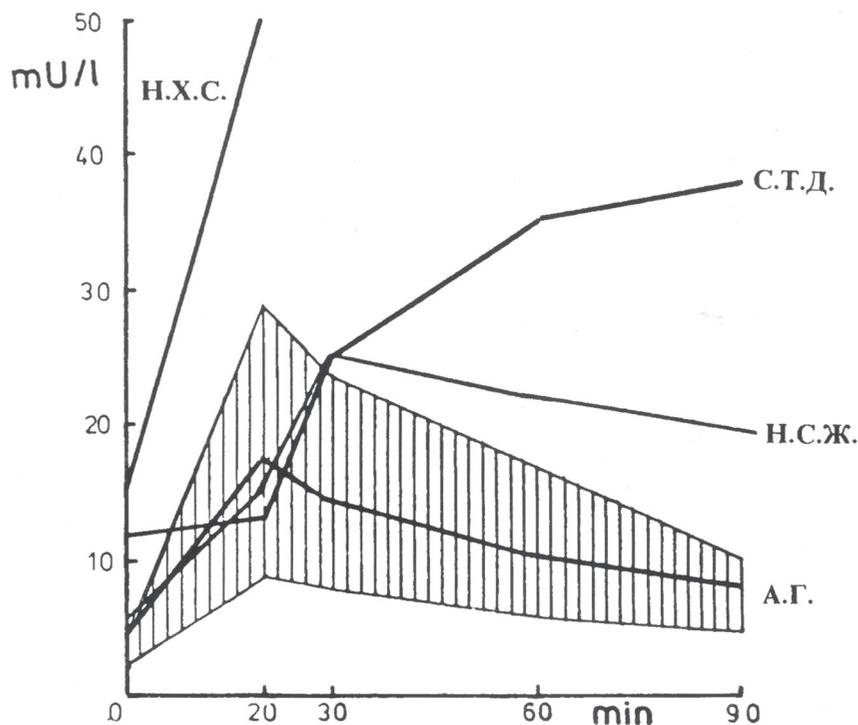
Преди хирургическата намеса бе определено серумното ниво на тестостерона у 4 болни ($5,55 \pm 2,50$ pmol/l) и то се оказа значимо по-ниско в сравнение с контролите ($18,9 \pm 10,8$ pmol/l, $p < 0,05$), така и в сравнение с други 4 мъже с нетуморна хиперпролактинемия ($16,1 \pm 4,9$ pmol/l, $p < 0,05$). У всички изследвания с пролактиноми серумните нива на ЛХ ($3,57 \pm 1,38$ IU/l) и ФСХ ($1,65 \pm 0,91$ IU/l) бяха също сигнификантно по-ниски в сравнение с контролите – $7,63 \pm 3,73$ IU/l и съответно $4,15 \pm 3,04$ IU/l, $p < 0,05$.

При един от болните (P. A. P.) се доказва първичен идиопатичен хипотиреодизъм, но без данни за тиреоидит на Hashimoto. Той беше лекуван както преди, така и след операцията с L-тироксин. Освен при този болен, серумното ниво на ТСХ беше изследвано предоперативно

при още 7 мъже с пролактиноми и то се оказа $7,07 \pm 5,04$ mIU/l, значимо по-високо в сравнение със здравите лица ($3,6 \pm 1,20$ mIU/l), $p < 0,02$. При двама наблюдавахме бурен отговор на ТСХ, като при единия той бе и пролонгиран с по-бавно достигане на максималната стойност (фиг. 4). Преди появата на оплакванията, свързани с пролактинома, тези болни не са имали никакви данни за нарушение на функцията на щитовидната жлеза. При прегледа на двамата по повод на основното заболяване се установи суха кожа и разреждане на окосмяването.

ОБСЪЖДАНЕ

Ние установихме, че макропролактините преобладават у мъжете, което съвпада с наблюденията и на други автори (8, 10, 18). За това допринася по-късното диагностициране на заболяването в сравнение с жените, у които



Фиг. 4. Отговор на ТСХ след TRH у мъже с пролактиноми. Защхиrowаната ивица показва реакцията при здравите контроли ($x \pm SD$).

Fig. 4. RSH response to TRH in males with prolactinomas. The hatched area represents the TSH response in the male control group ($x \pm SD$).

клиничната картина е по-демонстративна: олиго до аменорея, галакторея и т.н. При мъжете откритването става, едва когато оплакванията от страна на половата система се задълбочат и се изключат други причини или се изясняват зрителните нарушения. Тогава вече туморът е екстериоризиран от турското седло и продукцията на пролактин значително нараства. Това налага да се предприеме оперативна интервенция при такива болни, но поради големите размери и характера на туморните клетки тя не може да бъде радикална. Поради това е необходимо допълнително лечение с допаминови агонисти. Същите намират приложение и когато, по една или по друга причина, следоперативните нива на пролактин остават високи.

Тези наши наблюдения съвпадат с данните от литературата, където се сочат добри резултати от трансфеноидалната аденомектомия при болните с микропролактиноми с нормализиране на пролактин в 60–92% [2, 15, 18, 22], като според някои резултатите са по-добри при ниски изходни стойности на пролактин – под 4000 mIU/l [22]. Големите пролактиноми трудно се поддават на лечение [15]. При тях благоприятният ефект от трансфеноидалната операция се движи между 0 и 40% [2, 15]. Ето защо в такива случаи се препоръчва консервативно лечение с бромокриптин. Ниските следоперативни нива на пролактин под 2.5 ng/ml (75.0 mIU/l) най-точно предсказват трайна ремисия [23].

Независимо от оперативната намеса при всички наши болни се наложи лечение с бромокриптин в дози от 10 до 20 mg дневно. Постигнати бяха много добри резултати, като при двама се нормализира и спермограмата.

Характерно е, че хиперпролактинемията води до галакторея, но не е решаваща за поддържане на гинекомастия [1]. Сегашните наблюдения потвърждават този извод – у никого от мъжете не открихме увеличение на паренхимата на гръдните жлези.

Механизмът, по който високите серумни нива на пролактин причиняват нарушения на половата функция, не е изяснен докрай. От 1972 г., когато за пръв път е описан хиперпро-

лактинемичен хипогонадизъм у мъж [21], много автори се опитват да изяснят как повишената секреция на пролактин нарушава тестикуларната функция.

При наблюдаваните от нас болни се установиха понижени нива на тестостерона, което съвпада с данните на други автори [5, 9, 17]. Това показва, че хиперпролактинемията действа върху интерстициалните клетки на тестиса, като пречи на гонадотропините да упражнят физиологичното си влияние. Интересно е, че се съобщава и за нормални серумни нива на тестостерона при болни с хиперпролактинемия, които са с потиснато либидо и еректилна дисфункция. Така в едно проучване [13] 7 от 17 болни с импотентност и идиопатична хиперпролактинемия са били с нормални нива на тестостерона. От друга страна у 5 от 6 мъже под лечение с бромокриптин серумните пролактинови нива са се понижили, потентността се е възвърнала, преди да се възстановяват нормалните стойности на серумната концентрация на тестостерона [7]. При друго проучване [16] двама болни с хиперпролактинемия и резистентност към бромокриптин не са имали подобрене в еректилната функция независимо от заместването с тестостерон, което подсказва, че хиперпролактинемията сама по себе си може да води до еректилна дисфункция, независимо от тестостероновите нива.

При изследваните от нас болни се установи, че нивата на LH и ФСХ са в долна граница на нормата, но сигнификантно по-ниски в сравнение с тези у контролната група. Това съчетание от ниски гонадотропини и понижен тестостерон е характерно за хипогонадотропния хипогонадизъм, но и подсказва, че механизмът на отрицателната обратна връзка може би е нарушен. Така някои автори обясняват хипогонадизма при хиперпролактинемия [12].

Данните от цялостното и динамично изследване на половата функция дават основание да се приеме, че значителната хиперпролактинемия от туморно естество нарушава не само връзката на периферните жлези с хипоталамуса и хипофизата. Тя засяга и взаимоотношенията

между тези две ръководни звена на половата ос или чрез намаляване на резервите на гонадотропините, или като поставя хипофизата в условията на относителен (чрез блокиране на рецепторите ѝ) или на абсолютен хроничен недостиг на гонадотропин рилизинг хормона (GnRH). Авторитетни изследователи в тази област обясняват хипогонадизма при хиперпролактинемия с намалена секреция на GnRH [8, 17]. На нивото на хипоталамуса, а не е изключено и на по-висши отдели на ЦНС, хиперпролактинемията оказва отрицателното си влияние чрез увеличаване на допамина или активиране на опиоидната система, които от своя страна понижават отделянето на гонадотропините [11, 17]. До известна степен, въпреки малкия брой на изследваните, наблюденията ни подсказват, че пролактините действат отрицателно върху няколко звена от хипоталамо-хипофизогонадната ос.

Tritos et al., 1998 г. Първи описват двама мъже с хипофизарни тумори и „big“ макропролактинемия (отделна форма на пролактина с високо молекулярно тегло – 50–60 kDa), които са били със запазено либидо и нормална ерекtilна функция, независимо от високите пролактини нива [20]. Те смятат, че „big“ макропролактинемия би трябвало да се подозира при лица с пролактини, без нарушения в половата функция. Може би така следва да се обясни запазеното либидо и леките нарушения в спермограмата на единия от нашите болни на фона на високите стойности на пролактина.

Интересни отклонения в тиреоидната ос наблюдавахме при двама мъже с пролактини. Най-логичното обяснение за повишаването на ТСХ и бурния му отговор след TRH е наличието на латентен, неразпознат до момента първичен хипотиреоидизъм.

Scanlon и сътр. установяват по-изразен отговор на ТСХ спрямо TRH при болни с пролактини, а забавеният отговор на ТСХ същите автори обясняват с компресия на хипофизния стол [18]. У нашия болен с подчертано протрахирана, макар и бурна реакция на ТСХ (С. Т. Д. На фиг. 4), доказахме супраселарен растеж на пролактинома. От друга страна, съчетанието на

ниски или нормални тиреоидни хормони с нормални или повишени изходни стойности на ТСХ, бурен и/или забавен отговор след прилагане на TRH, дава основание да се мисли за хипоталамичен хипотиреоидизъм или за намалена биоактивност на секретирания ТСХ [3, 4].

В заключение отново ще отбележим, че пролактините у мъже се диагностицират късно. Необходимо е при всякакви, дори дискретни сексуални нарушения, да се определя серумната концентрация на пролактина. Оперативната намеса, поради големите размери на тумора, най-често е неефективна. Ето защо основно средство за лечение на пролактините – както микро-, така и макроаденомите – си остават, според нашия опит, допамините агонисти.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Куманов, Ф. *Пролактинова секреция и гинекомастия*. Върт. Бол., XXII, 1983, 6, 103–110.
2. Antunes, L. J., E. M. Housepian, A. G. Frantz, D. A. Holud, R. M. Hui, P. W. Carmel, D. O. Quest. *Prolactin-secreting pituitary tumors*. *Ann Neurol*, 2, 1997, 148–153.
3. Beck-Peccoz, P., L. Persani. *Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone*. *Eur J Endocrinol*, 131, 1994, 331–340.
4. Beck-Peccoz, P., S. Amr, M. Menez-Ferreira, G. Faglia, B. D. Weintraub. *Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone*. *N Engl J Med*, 312, 1985, 17, 1085–1090.
5. Berezin, M., I. Shimon, M. Handani. *Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment*. *J Endocrinol Invest*, 18, 1995, 436–441.
6. Besser, G. M., J. A. Wass, A. Grossman, R. Ross, I. Doniach, A. E. Jones et al. *Clinical and therapeutic aspects of hyperprolactinemia*. In: *Prolactin. Basic and Clinical Correlates*, (Eds. R. M. MacLeod, M. O. Thorner and U. Scapagnini), Liviana Press, Padova, 1985, 833–847.
7. Buvat, J., A. Lemaire, M. Buvat-Herbaut, J. C. Fourlinie, A. Racadot, P. Fossati. *Hyperprolactinemia and sexual function in men*. *Horm Res*, 22, 1985, 196–203.
8. Carter, J. N., J. E. Tyson, G. Tolis, S. Van Vilet, C. Faiman, H. G. Friesen. *Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men*. *N Engl J Med*, 299, 1978, 16, 847–852.

9. Delgrange, E., J. Donckier. *Gonadal dysfunction in males with prolactinoma: from functional modification to irreversible damage?* Eur J Endocrinol, 136, 1997, 6, 630.
10. Delgrange, E., J. Trouillas, D. Maiter, J. Doncier, J. Tourniaire. *Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study.* J Clin Endocrinol Metab, 82, 1997, 7, 2102–2107.
11. Evans, W., M. Cronin, M. Thorner. *Hypogonadism in hyperprolactinemia: proposed mechanism.* In: *Frontiers in Neuroendocrinology*, Eds. W. F. Ganong and L. Martini, Raven Press, New York, 1982, 77–122.
12. Franks, S., H. S. Jacobs, N. Martin, J. D. N. Nabarro. *Hyperprolactinemia and impotence.* Clin Endocrinol. (Oxf.), 8, 1978, 4, 277–287.
13. Laws, E. R. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin N Amer*, 16, 1987, 647–665.
14. Molitch, M. E., M. O. Thorner, C. Wilson. *Management of prolactinomas.* J Clin Endocrinol Metab, 82, 1997, 4, 996–997.
15. Nabarro, J. D. N. *Pituitary prolactinomas.* Clin Endocrinol, 17, 1982, 2, 129–155.
16. Nagulesparen, M., V. Ang, J. S. Jenkins. *Bromocriptine treatment of males with pituitary tumors, hyperprolactinemia, and hypogonadism.* Clin Endocrinol, 9, 1978, 73–79.
17. Saitoh, Y., N. Arita, T. Hayakawa, T. Onishi, M. Koga, S. Mori, H. Mogami. *Hypogonadism of male prolactinomas: relation to pulsatile secretion of LH.* Andrologia, 22, 1990, 512–524.
18. Scanlon, M. F., J. R. Peters, J. Salvador, S. H. Richards, R. John, S. Howell, E. D. Williams, J. P. Thomas, R. Hall. *The preoperative and postoperative investigation of TSH and prolactin released in the management of patients with hyperprolactinaemia due to prolactinomas and nonfunctional pituitary tumors: relation ship to adenoma size at surgery.* Clin Endocrinol, 24, 1986, 4. 435–446.
19. Spark, R. F.; C. A. Wills, G. O'Reilly, B. J. Ransil, R. Bergland. *Hyperprolactinaemia in males with and without pituitary macroadenomas.* Lancet, 2, 1982, 129–132.
20. Tritos, N. A., A. T. Guay, W. B. Malarkey. *Asymptomatic „big“ hyperprolactinaemia in two men with pituitary adenomas.* Eur J Endocrinol, 138, 1998, 1, 82–85.
21. Volpe, R., D. Killinger, C. Bird, A. F. Clark, H. Friesen. *Idiopathic galactorrhea and mild hypogonadism in a young adult male.* J. Clin Endocrinol Metab, 35, 1972, 5, 684–692.
22. von Werder, K., T. Eversmann, R. Fahlbusch, O. A. Mueller, H.- medical and surgical treatment. In: *Pituitary Hyperfunction: Physiopathology and Clinical Aspects.* (Eds. F. Camanni and E. E. Mueller). Raven Press, New York, 1984, 385–406.
23. Wilson, C. *The case for initial surgical removal of certain prolactinomas.* J Clin Endocrinol Metab, 82, 1997, 4, 999–1000.
24. Yazigi, R. A., C. H. Quintero, W. A. Salameh. *Prolactin disorders.* Fertil Steril, 67, 1997, 2, 215–225.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Ф. Куманов
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Нова фармакологична форма – глипизид-GITS в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет

Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

New pharmacological form – glipizide-GITS in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus

D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University of Sofia

Резюме

Глипизид-GITS (Glucotrol XL, Pfizer) е нова фармакологична форма, представляваща уникална гастроинтестинална система (GITS), която дава възможност за постигане на равномерно и постоянно плазмено ниво на медикамента при еднократен прием за 24 часа. Клиничните проучвания показват, че еднократният прием на 5 или 10 мг глипизид-GITS води до ефективен гликемичен контрол, понижава гликирания хемоглобин при по-ниско ниво на инсулинемията в сравнение с бързорезорбиращия се глипизид и с глибенкламид. Това показва подобряване на инсулиновата чувствителност под влияние на лечението с глипизид-GITS. Освен това, препаратът потиска чернодробната продукция на глюкоза. Глипизид-GITS може да се комбинира с метформин, или глюкобай, или

Abstract

Glipizide-GITS (Glucotrol XL, Pfizer) is a new pharmacological form consisting of a gastrointestinal therapeutic system (GITS), providing maintenance of a constant 24 hour plasma level of the drug with once-daily ingestion of the drug. Clinical trials showed that 5 or 10 mg Glipizide-GITS once-daily are associated with an effective glycemic control, lower level of glycated haemoglobin and lower level of insulinemia in comparison with fast-acting glipizide as well as with glibenclamide. This means improved insulin sensitivity under the influence of glipizide-GITS. Moreover, this drug suppresses the hepatic glucose production. Glipizide-GITS may be taken as a combination therapy together with metformin, or acarbose, or insulin in order to achieve an optimale glycemic control in selected patients. The drug is well tolerated and

инсулин, за да се постигне пълен гликемичен контрол при отделни болни. Препаратът се понася добре, като случаите от хипогликемия са редки, дори при възрастни и стари хора. Лечението с глипизид-GITS не влошава липидния профил и не предизвиква увеличение на телесното тегло. Ефективността на лечението и удобството за болните от еднократния прием на медикамента подобрява качеството на живот на болните от неинсулинозависим захарен диабет, лекувани с глипизид-GITS.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неинсулинозависим захарен диабет, лечение на захарния диабет, сулфонилурейни препарати, глипизид, гастроинтестинална терапевтична система.

Въпреки разширяването на терапевтичните възможности в лечението на захарния диабет с въвеждането на нови групи хипогликемизиращи медикаменти с различни механизми на действие, сулфонилурейните препарати (СУП) и днес остават най-използваната група антидиабетни орални лекарства в цял свят. Това се дължи на доказаната им ефективност и безопасност в дългата им, почти 50-годишна история. Наред с първичното им действие за стимулиране на ендогенната инсулинова секреция, многобройни проучвания доказаха, че те повишават периферната инсулинова чувствителност и намаляват чернодробната продукция на глюкоза [8, 9]. Следователно, СУП повлияват двата основни патогенетични механизма при неинсулинозависимия захарен диабет (НИЗЗД): нарушената инсулинова секреция и периферната инсулинова резистентност.

Различията във фармакокинетиката и фармакодинамиката на отделните СУП обуславят различната им терапевтична характеристика и различията в страничните им действия. Дълго действащите медикаменти, като хлорпропамида и глибенкламида, предизвикват по-продължителна хиперинсулинемия, която води до по-

hypoglycemiae are rare, even in elderly. Glipizide-GITS does not deteriorate the lipid profile and there is no increase in body weight during the treatment. Therapeutic efficacy and patient's comfort of once-daily intake of the tablets improve the quality of life of the NIDDM patients treated with glipizide-GITS.

KEY WORDS: non-insulin-dependent diabetes mellitus, treatment of diabetes mellitus, sulfonylurea drugs, glipizide, and gastrointestinal therapeutic system.

голяма честота на хипогликемиите в рутинната клинична практика [7]. Обратно, кратко живущите СУП, като толбутамид и глипизид, увеличават ефективно стимулираната от приема на храна инсулинова секреция и носят по-малък риск от поява на хипогликемия. Неудобството им, обаче, се състои в необходимостта да се приемат неколkokратно през деня, а освен това плазмената им концентрация е подложена на значителни колебания в денонощието, както над, така и под терапевтичното ниво. Ето защо, тези неудобства може да се избегнат, ако се използва медикамент с първично краткотрайно действие, но с постоянна плазмена концентрация за 24 часа в терапевтични граници. Това вече е постигнато чрез създаването на т.нар. гастроинтестинална терапевтична система при лечението с глипизид.

Гастроинтестиналната терапевтична система (GITS-gastrointestinal therapeutic system) се състои в уникалната технология на таблетката. Тя представлява несмилаема в стомашно-чревния тракт капсула, с пробит чрез лазерен лъч малък отвор към лумена ѝ, където е поставен активният медикамент, заедно с хигроскопични полимери. При постъпване на таблетката в храносмила-

телната система през полупропускливата повърхност на капсулата постъпва вода в нейния лумен, която предизвиква набъбване на полимерната част на съдържимото и постепенно изтласкване на медикамента глипизид през малкия отвор. Тази технология осигурява равномерно и постоянно постъпване на глипизид в кръвта през цялото време на транспорта на капсулата в гастроинтестиналния тракт. По този начин с една таблетка дневно се осигурява постоянно плазмено ниво на глипизид, като се избягват големите флукуации на концентрацията му в плазмата, характерни за аналогичния бързодействащ препарат, каквито са традиционните таблетки.

Тази нова фармакологична форма глипизид (Glipizide-GITS = Clucotrol XL, Pfizer) улеснява сътрудничеството на болните в лечението на НИЗЗД, тъй като вместо многократните дневни приеми дневната доза се поглъща еднократно. Отделянето на глипизид от таблетката не се влияе от рН на съдържимото в храносмилателния тракт и от мотилитета на червата. Липсва рязкото повишение на плазмената концентрация в началните часове след приема на медикаменти, така както е характерно за лекарствата, приемани чрез традиционните таблетки. Началото на действието на глипизид-GITS се проявява след около 2 до 4 часа от приема, а отделянето му от таблетката продължава около 16 часа, което позволява поддържане на ефективна плазмена концентрация за 24 часа. Изпразнената от медикамента таблетка се изхвърля с фекалиите с външно непроменен вид.

Глипизид-GITS (Clucotrol XL) се предлага като таблетки от 5 мг и 10 мг. Дневната дозировка варира от 5 до 20 мг, но около 2/3 от болните с НИЗЗД могат да контролират своята гликемия с единична доза от 5 мг дневно. Клиничните проучвания показват, че наред с повишаване на инсулиновата секреция, медикаментът потиска чернодробната продукция на глюкоза [9] и подобрява периферната чувствителност към биологичното действие на инсулина [1]. Това показва, че се намалява инсулиновата резистентност при НИЗЗД под влияние на препарата.

Сравняването на клиничната ефектив-

ност от лечението с глипизид-GITS и обикновените глипизидни таблетки е в подкрепа на мнението за повишена инсулинова чувствителност при употреба на новата фармакологична форма. Макар че двата препарата понижават в еднаква степен хипергликемията, повишението на инсулинемията в хода на лечението е по-ниско при използване на глипизид-GITS. Това показва по-голямата инсулинова ефективност при лечение с този препарат [1, 6, 12]. При проучване на 132 болни с НИЗЗД, лекувани с обикновен глипизид и глипизид-GITS, се установява, че след 2-месечно лечение кръвозахарното ниво на гладно, както и серумният инсулин и С-пептидът, са били по-ниски при използване на втория медикамент. Освен това, при приемане на стандартизирана храна, повишението на серумния инсулин и С-пептида е било по-ниско при лечение с глипизид-GITS при сходни постпрандиални кръвозахарни криви с двата медикамента [1]. В друго клинично проучване също се доказва, че лечението с глипизид-GITS в доза 5 и 10 мг дневно, в продължение на 6 до 8 месеца, води до прогресиращо подобряване на инсулиновата чувствителност [4]. Очевидно, постоянната плазмена концентрация на глипизид при използване на глипизид-GITS с избягване на значителните плазмени флукуации на медикамента подобрява инсулиновата ефективност и намалява периферната инсулинова резистентност.

При едно двойно-сляпо, рандомизирано проучване върху 40 болни с НИЗЗД е бил сравняван терапевтичният ефект на глипизид-GITS при еднократен прием сутрин или вечер с този на глибенкламид. Понижението на кръвната захар е било малко по-силно изразено с глипизид-GITS (25% по-ниско от изходното ниво), отколкото с глибенкламид (22%). Не е имало разлика в терапевтичния резултат при прием на медикамента сутрин или вечер [2]. Наред с това е било наблюдавано значимо понижаване на общия холестерол и триглицеридите, което обаче не се съобщава от други проучвания. Досегашните клинични проучвания не установяват повишение на теглото на лекуваните с глипизид-GITS, за разлика от наддаването на тегло при лечение

с болшинството сулфониурейни препарати [2, 12]. Това най-вероятно се дължи на по-ниската инсулинемия, предизвикана от този препарат в сравнение с другите медикаменти.

Глипизид-GITS (Glucotrol XL) може успешно да се комбинира с метформин. При болни, при които монотерапията с обичайните дози глипизид-GITS (5–10 мг) не е постигнато понижение на гликемията до желаната стойност (напр. 6-7 mmol/l на гладно), вместо да се увеличава дозировката, е подходящо да се приложи комбинирана терапия с метформин [5, 6]. При болни с андройдно (висцерално) затлъстяване и хиперинсулинемия прибавянето на 2,0–2,5 г метформин дневно към глипизид-GITS (5-10 мг дневно) е понижило допълнително гликемията средно с 3,6 mmol/l, а хиперинсулинемията – с 48 pmol/l и е подобрило още повече инсулиновата чувствителност на тъканите. Комбинираното лечение в дългосрочен план е довело до значимо понижение на гликирания хемоглобин [5, 6].

Глипизид-GITS може да се комбинира и с акарбоза (Глюкобай), ако при монотерапията остава значителна постпрандиална хипергликемия. Комбинираното лечение с глипизид-GITS и инсулин намалява инсулиновите нужди [10]. Постигането на добър гликемичен контрол с по-ниска инсулинова доза при този подход намалява риск от увеличаване на телесното тегло в хода на лечението [10].

Както всички останали СУП, глипизид-GITS може да предизвика хипогликемия. Поради липсата на резки флукутации на медикамента в циркулацията, обаче, те са много редки. Дори при възрастните и стари хора, които са най-застрашени от ятрогенни хипогликемии. В едно проучване на 52 болни от НИЗЗД на възраст от 55 до 75 години се е оказало, че при доза 10 мг и дори 20 мг дневно на глипизид-GITS не е бил наблюдаван нито един случай на хипогликемия [3]. При сравняване на клиничния ефект на глипизид-GITS и глибенкламид при тези болни се е установило, че високата дозировка от 20 мг дневно и за двата медикамента е предизвикала значително по-висока инсулине-

мия в групата болни лекувани с глибенкламид, в сравнение с болните лекувани с глипизид-GITS. Следователно, рискът от възникване на хипогликемия от глипизид-GITS е по-нисък, отколкото при употреба на глибенкламид.

В друго клинично проучване, при което 25 болни, лекувани с глипизид-GITS, са пропуснали сутрешната си закуска и са провели 99-минутно физическо натоварване с тредмил-тест не са получили хипогликемия, въпреки обичайния сутрешен прием на глюкотрол-GITS [11]. Нещо повече, понижението на кръвната им захар под въздействие на физическата активност е било еднакво при лицата, получили глипизид-GITS и плацебо. Следователно, рискът от хипогликемия при лечение с този препарат не е повишен. Прояви на хипогликемия са наблюдавани едва в 2,6% от 580 лекувани болни, но при дози от 5 до 60 мг дневно хипогликемиите са били леки, те са се появили при високите дозировки и/или при пропускане на основните хранения. Като странично явление при отделни болни може да се появи диария.

Препоръчваните дневни дози са 5 и 10 мг, а максималната 20 мг дневно. Нарастването на дозата над 20 мг не води до очаквания по-голям ефект върху гликемията. Желателно е лечението да се започне с ниска доза от 5 мг дневно и да се проконтролира терапевтичният резултат.

Постигането на добър гликемичен контрол и удобството от еднократния прием на глипизид-GITS (Glucotrol XL) в денонощието, без значение сутрин след ставане от сън или вечер преди лягане, значително подобряват качеството на живот на болните от НИЗЗД. Едно 4-месечно рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване установява, че глипизид-GITS ефективно подобрява гликемичния контрол, като показва силна положителна корелация с подобреното качество на живот на болните [13]. Въвеждането на тази нова фармакологична форма на сулфониурейния препарат глипизид разширява възможностите за успешно лечение на болните от НИЗЗД.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Berelowitz M., C. Fischette, W. Cefalu et al., *Comparative efficacy of a once-daily controlled-release formulation of glipizide and immediate-release glipizide in patients with NIDDM*, Diabetes Care, 17, 1994, 1460–1464.
2. Berelowitz M., *Contrasting influences of glipizide-GITS and glyburide on fasting and post Sustacal glucemia, glucose production and 24 h glucose/insulin profiles in NIDDM*, Diabetes, 45, 1996, suppl. 2, 285 A.
3. Burge M. R., K. L. Schmitz, E. Reinhardt et al., *Does fasting cause hypoglycemia in elderly NIDDM patients on glipizide-GITS or glyburide?*, Diabetes, 44, 1995, suppl. 2, 109 A.
4. Cefalu W. T., A. D. Bell-Farrow, Z. Q. Wang et al., *Glipizide-GITS increases and maintains sensitivity in vivo in NIDDM*, 10 th International Congress of Endocrinology, San Francisco June 12–15, 1996.
5. Cefalu W. T., A. D. Bell-Farrow, Z. Q. Wang et al., *Combination glipizide-GITS/metformin normalizes glucose and improves insulin sensitivity in hyperinsulinemic moderately well controlled NIDDM*, Diabetes, 45, 1996, suppl. 2, 201 A.
6. Cefalu W. T., A. D. Bell-Farrow, Z. Q. Wang et al., *Insulin sensitivity is improved after glipizide-GITS monotherapy and in combination with metformin*, Diabetologia, 39, 1996, suppl. 1, A 231.
7. Drentz A. J., R. E. Ferner, C. J. Baily, *Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents*, Drug Safety, 11, 1994, 223–241.
8. Groop L., N. Barzilai, K. Ratheiser et al., *Dose-dependent effects of glyburide on insulin secretion and glucose uptake in humans*, Diabetes Care, 14, 1991, 724–727.
9. Ipp E., C. Cortez, A. Bergner et al., *Glipizide-GITS inhibits hepatic glucose production in NIDDM*, 77 th Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington, 77, 1995, 545.
10. Pugh J. A., M. L. Wagner, J. Sawyer et al., *Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients?*, Diabetes care, 15, 1992, 953–959.
11. Riddle M. C., P. A. McDaniel, L. A. Tive, *Glipizide-GITS does not increase the hypoglycemic effect of mild exercise during fasting in NIDDM*, Diabetes Care, 20, 1997, 992–994.
12. Simonson D. C., I. A. Kourides, M. Feinglos et al., *Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM*, Diabetes Care, 20, 1997, 597–606.
13. Testa M. A., D. C. Simonson, *Beneficial effects of improved glycemic control with glipizide-GITS in quality of life and symptom distress in NIDDM*, Diabetes, 45, 1996, suppl. 2, 1 23 A.

Ново ръководство на ЕАА

Управителният съвет на Европейската академия по андрология (ЕАА) се събра вечерта на 29 март 1998 г. в градчето Капри на едноименния италиански остров. Дейността на академията през изминалия четиригодишен период бе отчетена от президента E. Nieschlag (Мюнстер) и от секретаря N. E. Skakkebaek (Копенхаген). Касиерът R. Eliasson (Стокхолм) докладва за финансовото състояние. Разгледана беше и работата на печатния орган *International Journal of Andrology* с главен редактор R. Sharpe (Единбург).

След непродължителни разисквания с тайно гласуване в среднощния час събранието избра проф. Gianni Forti (Флоренция) за президент, а за секретар и касиер съответно проф. Rob F. A. Weber (Ротердам) и проф. Dimitrios Adamopoulos (Атина). Подменени бяха и някои от членовете на Изпълнителния съвет. По всичко изглежда, че едномандатността на ръководството ще се наложи в практиката на тази организация. За разлика от подобни академични форуми другаде, в Капри смяната се извърши естествено, в съгласие с добрия тон.

Новоизбраният президент проф. Forti сподели накратко вижданията си за бъдещата работа.

В скоро време ще се свика конгрес на Европейската академия по андрология. Трябва да се помисли още върху връзката между фундаменталните научни изследвания и клиничната практика. Изпитите от страна на ЕАА за дипломиране на клинични андролози би следвало да се утвърдят като традиция. Академията членува в Европейската федерация на ендокринните дружества и в Международното дружество по андрология.

Събранието на ЕАА бе част, и може би най-важната, от Десетата европейска работна среща по молекулярна и клетъчна ендокринология на тестиса, продължила от 28 март до 1 април. Представени бяха петнайсет доклада, също и много минипостери. Видни специалисти признаха, че някои от обсъжданите наблюдения са твърде отвлечени и тепърва ще се изяснява значението за клиничната дейност на експериментално получените данни. Макар десетата работна среща да беше европейска, в нея участваха учени от САЩ, Япония и Австралия.

Всички присъстващи биваха разкъсвани между интереса към научните въпроси и омайващата хубост на острова, подсилена от настъпващата пролет.

Ф. Куманов

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия

Клиничен център по ендокринология и геронтология, проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов, ул. „Д. Груев“ № 6, 1303 София, тел. (02) 987-72-01; факс: (02) 874-145

Editorial Board Address for correspondence:

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

Списание „*Ендокринология*“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, ще излиза в четири книжки годишно. В него ще бъдат отпечатвани оригинални научни

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „*Endocrinologia*“ will be published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short commu-

статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на **клиничната ендокринология**. Списанието ще излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите ще се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чуждестранни автори, ще се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български. Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 cm), с формат 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница). Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда). Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

nications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia etc.) in all fields of **clinical endocrinology**. The journal will be published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the authors' and the institutions' names as well as the text of the illustrations (figures and tables) will be printed in Bulgarian and English. The papers from abroad will be published "ex tenso" in English, with complete or extended translation in Bulgarian provided by the Editorial Board.

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

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 p. for reviews, 3 p. for case reports, 2 p. for short communications, 4 p. for discussions or correspondence on scientific events in Bulgaria or abroad, 1-2 p. for opinions on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or schemes are considered as one standard page).

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

The basic structure of manuscripts

Title page

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

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

Основен текст на статията

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

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

Илюстрации

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

Text of the article

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

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be supplied separately from the text (one original and two copies) in size 9x13 cm, all of them described on their back side with: consecutive number (written in Arabic figures), title of the article and the name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Papers by foreign authors will be translated into Bulgarian. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective pages the recommended space for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended 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 placed first, followed by the

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

Примери:

а) Статия от списание:

1) Hegedus, L. J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et. al.: Influence of thyroid treatment on..., Clin. Endocrinol., 35, 1991, 2, 253 – 238.

б) Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

Latin ones in the respective alphabetic orders. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials; the 2nd and other authors should be placed with initials followed by family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it was published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, the first and the last pages. Chapters of books should be cited in the same way, the full title of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples:

Reference to a journal article:

1) Hegedus, L., J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et al.: Influence of thyroid treatment on....., Clin Endocrinol., 35, 1991, 2, 235-238.

Reference to a book-chapter:

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Submit the original and one copy on the complete manuscript together with a covering letter which must include the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been previously published elsewhere and signed by the first author. The Editors take no responsibility for damage or loss of papers submitted. If the paper returned to authors for revision is not received back in 60 days, it will be treated as a new submission. If the article is accepted for publication the manuscript will not be returned.

Address for sending manuscripts and other editorial correspondence:

Editorial Board:

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

25th Annual Meeting of the

European Thyroid Association



Ε.Τ.Α. '98
ATHENS



May 30th -
June 3rd

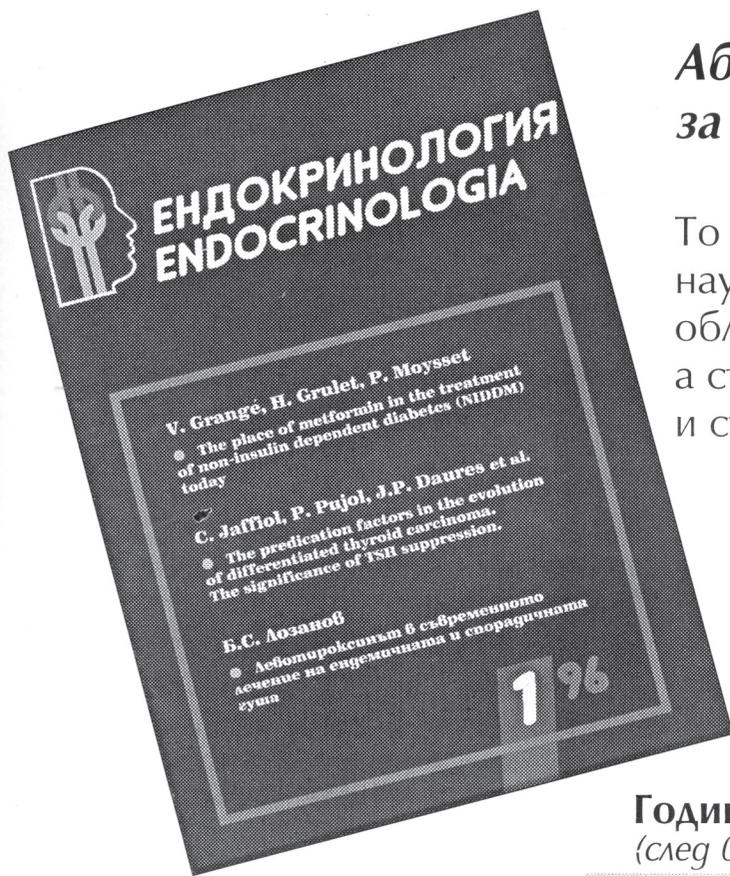
1998

Athens
Greece

Main sponsor



MERCK



Абонирайте се за списание „Ендокринология“!

То ще Ви предостави съвременна научна информация във всички области на специалността, а също така за научните форуми и събития у нас и в чужбина.

Годишен абонамент за 1998 година
(след 01 май 1998)

4 книжки 8 000 лева

Единична цена 2 000 лева

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

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име Презиме Фамилия
Селище Община Ул. Вх. ... Ет. ... Ап.....

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1998 г. е преведена с пощенски запис № от или по сметка на Центъра Б. код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ БИОХИМ АД – клон Батемберг.

Заявител:

(при лични заявки)

Директор

Гл. Счетоводител

(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското Дружество
по Ендокринология
към СНМД в България

Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Редактор
Соня Чачановска

Редактор на английския текст
Др Александър Шинков

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн
Румен Нинов

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



Печат
„Образование и наука“ ЕАД

С този талон може да се абонирате за списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ за 1998 г.
За допълнителна информация – тел. 02/522 342, факс: 02/522 393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

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