



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

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

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том X, книжка 1, 2005

Съдържание

Обзори

Ж. Бонева, Вл. Христов, П. Попиванов, М. Боянов, Н. Темелкова
Висцерална мастна тъкан и значение и методи за оценка 4

Оригинални статии

Боян Нончев

Тиреоидна дисфункция след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от базедова болест и фактори на риска 13

М. Боянов

Костна минерална плътност на лумбални прешлени и проксимален фемур при жени, пожелали остеоденситометрия 20

Т. Миленкович, О. Козар-Маркович, В. Перкан, Г. Весов, М. Миткова, Н. Кузиновска, Б. Алексовски, С. Макревска, М. Костожиновска, Л. Нечева, Р. Мат, Е. Лимани, Ж. Ковачевска
20-week multicentre, prospective, open и label study of the efficacy, safety and applicability of repaglinide as a first line therapy in treating type 2 diabetes patients in Diabetes Centres in Macedonia 28

Малина Петкова, Анжелика Велкова, Гинка Раянова, Беатриче Панчева

Честота на острите усложнения на захарния диабет за тригодишен период преди и след въвеждане на здравната реформа в България 35

Р. Ненков, Р. Радев, Я. Кузманов, С. Корновски, С. Кузманов, К. Христовозов, И. Красналиев

Честота и клинично и морфологични характеристики на тиреоидния карцином във Варненски регион през периода 1987-2002 година 44

А. Куртев, В. Деспотова, Т. Сечанов, И. Пунчев

Случай със синдром на Cushing при момче с надбъбречен карцином 52

Хроника

Указания за авторите 60

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

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- Raymon Mulford Library (Ohio)
- Bulgarian Citation Index

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume X, number 1, 2005

Contents**Reviews**

- Zh. Boneva, V. Hristov, P. Popivanov, M. Bojanov, N. Temelkova**
Visceral adipose tissue significance and methods for assessment 4

Original articles**Boyan Nonchev**

- Thyroid dysfunction after subtotal thyroid resection in patients with Graves disease – risk factors 13

M. Boyanov

- Bone mineral density at the lumbar spine and proximal femur in women referred for bone densitometry 20

Milenkovic T, Kozar-Markovic O, Percan V, Vesov G, Mitkova M, Kuzinovska N, Aleksovski B, Makrevska S, Kostojcinoska M, Neceva L, Mat R, Limani E, Kovacevska J

- 20-week multicentre, prospective, open label study of the efficacy, safety and applicability of repaglinide as a first line therapy in treating type 2 diabetes patients in Diabetes Centres in Macedonia 28

Malina Petkova, Angelika Velkova, Ginka Rajanova, Beatrice Pancheva

- Effect of the health reform on the frequency of acute complications in patients with diabetes mellitus 35

R. Nenkov, R. Radev, J. Kuzmanov, S. Kornovsky, S. Kuzmanov, K. Christosov, I. Krasnaliev

- Incidence, clinical and morphological features of thyroid carcinoma for the period 1987-2002 in Varna region 44

A. Kurtev, V. Despotova, T. Sechanov, I. Punchev

- A Case of Cushing's syndrome in a boy with adrenocortical carcinoma 52

Chronicle 60**Instructions to Authors** 60

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

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

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

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

Висцерална мастна тъкан – значение и методи за оценка

Ж. Бонева, Вл. Христов*, П. Попиванов*, М. Боянов*, Н. Темелкова*

Отделение по ендокринология – МИ МВР, София

*Клиника по Ендокринология – МБАЛ „Александровска“, София

Visceral adipose tissue – significance and methods for assessment

Zh. Boneva, V. Hristov, P. Popivanov*, M. Bojanov*, N. Temelkova*

Departement of Endocrinology, Ministry of the Interior – Medical Institute, Sofia

*Clinic of Endocrinology, „Alexandrov's“ Hospital, Sofia

Резюме

През последните две десетилетия проучванията препотвърдиха установеното от J. Vague, че затлъстяването не е еднородно състояние и че регионалното разпределение на мастната тъкан е важно за разбиране на връзката между затлъстяването и нарушенията в глюкозния и липиден метаболизъм. Корелацията между ИТМ и висцералното затлъстяване може да варира значително при отделните индивиди. Индивиди с нормално тегло могат да са „метаболично затлъстели“ с повишено количество висцерална мастна тъкан и метаболични усложнения, докато други с висок ИТМ може да са с много малко интраабдоминално мастно депо. Най-добрите антропометрични индекси за измерване на висцералната мастна тъкан с отлична корелация със златния

Abstract

Over the last two decades studies have reemphasized the notion put by J. Vague that obesity is not homogeneous condition and that regional distribution of adipose tissue is important to understanding the relation of obesity to disturbances in glucose and lipid metabolism. The correlation between BMI and visceral obesity can vary considerably from one individual to another. Thus, subjects with a relatively low BMI, such as „metabolically obese“ normal weight individuals, can have gross increases in abdominal visceral fat and metabolic complications, and others with a high BMI may have very little visceral fat. To assess the visceral fat, the best of the anthropometric indexes are the measurement of waist circumference or abdominal sagittal diameter, both presenting excellent cor-

стандарт /КТ и ЯМР/ са обиколката на талията и сагиталния абдоминален диаметър. Измерването на интраабдоминална гънка с ултразвук показва също добра корелация с КТ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: затлъстяване, висцерална мастна тъкан, подкожна мастна тъкан, антропометрия, компютърна томография, ултразвук.

През 1956г. J. Vague за първи път изказа становището, че затлъстяването не е еднородно състояние и че регионалното разпределение на мастната тъкан е важно за разбиране на връзката между затлъстяването и нарушенията в глюкозния и липиден метаболизъм. Връзката между индекса на телесна маса (ИТМ) и висцералното натрупване на мастна тъкан може да варира значително при отделните индивиди. Ruderman et al. (1981) създадоха концепцията за „метаболично затлъстяване при хора с нормално телесно тегло“. Те посочиха, че индивиди с нормален ИТМ, но с повишено натрупване на мастна тъкан в коремната област развиват метаболитни усложнения, докато при други н с висок ИТМ, но с много малко интраабдоминално мастно депо, такива не се наблюдават.(10) В последващите години разпределението на телесната мастна тъкан се превърна в обсега на интензивни проучвания. Стана ясно, че мастната тъкан не е пасивно енергийно депо, а мощен „ендокринен орган“; че адипоцитите експресират върху повърхността си множество рецептори; че секретират огромен брой хормони, цитокини, хуморални и растежни фактори с мощно влияние върху енергийната хомеостаза, възпалението, коагулацията и фибринолизата.(28) Установи се, че висцералната и подкожната мастна тъкан са с изразени депо-специфични различия както по отношение на своята съдова анатомия и ендокринна регулация, така и по от-

relation with the gold standard, CT or MRI. Another method, the measurement of intraabdominal thickness by ultrasound has also shown good correlation with visceral fat by CT.

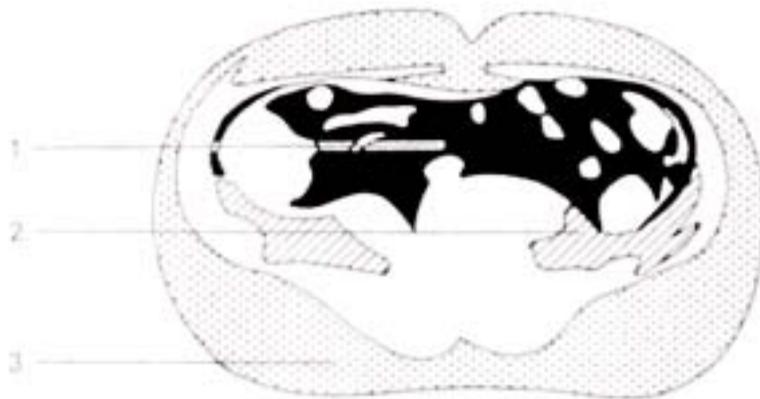
KEY WORDS: obesity, visceral adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, anthropometry, computed tomography, ultrasound.

ношение на метаболитната си активност и дял в развитието на усложнения. Ето защо количественото определяне на отделните мастни депа е много важно при диагнозата на затлъстяването и за оценката на здравния риск, свързан с него.

Мастно-тъканно разпределение

„Моделът на петте нива“, създаден от Wang 1992 г. разделя телесния състав на пет нива с повишаваща се сложност – атомно, молекулно, клетъчно, тъканно и модел на цялото тяло. Компонентите, съставляващи тъканното ниво са мастна тъкан, мускули, висцерални органи и кости. Около 85 % от състава на мастната тъкан се състои от масти или триглицериди, а останалите 15 % представляват екстрацелуларна течност, нерви, кръвоносни съдове.(24)

Могат да бъдат разграничени четири мастно-тъканни категории: подкожна мастна тъкан; мастна тъкан, разположена в костно-мозъчните канали; в интерстициума на органите и тъканите и орган-поддържаща мастна тъкан, разположена предимно в абдомена. Интраабдоминалната или висцерална мастна тъкан (ВМТ) съдържа оменталното, мезентериалното, периренално и параренално мастно депо. Първите две се обозначават като интраперитонеална мастна тъкан, която се дренира от порталната вена, а останалите две – като ретроперитонеална, която се дренира към системата на долната празна вена.(8)



Фигура 1. Анатомия на абдоминалното мастно депо (Van der Kooy-1993)

Figure 1. Anatomy of abdominal fat depots (Van der Kooy-1993)

1. – оментална и мезентериална мастна тъкан/ портални или интраперитонеални масти//omental and mesenteric fat { portal or intraperitoneal fat}/
2. – ретро или екстраперитонеална мастна тъкан /retro- or extraperitoneal fat/ 1 + 2 = висцерална мастна тъкан/интраабдоминална или абдоминално депо (visceral fat)
3. – подкожна мастна тъкан (subcutaneous fat). (10)

Фактори, определящи мастното разпределение и метаболитните нарушения

Различни фактори оказват влияние върху количеството мастна тъкан и нейното разпределение.

Факторите, влияещи върху процента мастна тъкан (МТ %) в тялото включват: възраст, пол, ниво на енергийния баланс, състав на диетата и степен на двигателна активност, а също различни социални фактори и тютюнопушене, консумация на алкохол (12). Същите фактори оказват влияние и върху мастнотъканното разпределение, но също така голямо значение имат: количеството общи телесни мазнини, генетични фактори (дъл около 25%), фактори на интраутеринното развитие и тегло при раждането, плазмената концентрация на половите и адреналните стероиди а също повишената концентрация на тестостеронови и кортикостероидни рецептори в абдоминалните мастни клетки при висцерално затлъстяване; разпределението и вида

на инсулиновите рецептори в отделните мастнотъканни депа; баланса между предоставянето и мобилизирането на мастните киселини, обусловен от активността на мастнотъканната липопротеин-липаза и липолитичната активност; относителното преобладаване в абдоминалните адипоцити на beta-1 и 3 и alpha-2 рецептори (влияещо също върху липолизата и мастната синтеза); етнически и расови фактори и т.н. (4,6).

Проучванията, изучаващи влиянието на различните фактори върху мастнотъканното разпределение целят по-добро разбиране на механизмите на това влияние за да се търсят пътища за контролиране на мастната тъкан в различните депа.(23)

Методи за оценка на мастнотъканното разпределение

След пионерските работи на J. Vague и последващите проучвания, недвусмислено доказващи значението на количеството висцерална мастна тъкан за повишението на здравния риск, започна бързо развитие на техниките, които локализируют и измерват различните мастни депа (17). Методите съществуващи понастоящем се различават помежду си по своите технически характеристики и практически възможности; степен на точност; възпроизводимост; цена; продължителност на изследването и възможен дискомфорт за пациента по време на

изследване; ограничения на техниката и безопасност. Фиг.1 показва техниките за измерване на висцералното мастно депо от най-сложните и точни с висока степен на възпроизводимост до методите с най-ограничена точност (10,19).

Техники в понижаващ ред на точност:

Techniques in descending order of accuracy:

Анализ на върху трупове / Cadaver analysis



Компютърна томография-множествени скенове или (с по-малка точност)

Ядрено магнитен резонанс-множествен скен/
Multi-slice computerized tomography (CT)
or (less precise)

Multi-slice magnetic resonance imaging (MRI)/



КТ или ЯМР – единичен скен / Single-slice CT or MRI/



Двойноенергийна абсорбциометрия или двойно-фотонна абсорбциометрия
(Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) or
dual photon absorptiometry (DPA))



Ултразвук /Ultrasound



Антропометрия/Anthropometry
(abdominal diameters, circumferences and skin-
fold thicknesses)/



Визуална оценка/Eye-ball examination of subjects

Фигура 2. Техники за измерване на ВМТ

Figure 2. Techniques for measuring VAT

Ясно е, че патоанатомичните анализи не са чест метод на избор, но директното изследване на абдоминалната мастна тъкан е „златен стандарт“ за сравняване и утвърждаване на резултатите от другите техники (9). Освен това дисекцията е изглежда единствения възможен начин да се разграничи ясно ретроперитонеалната от интраперитонеалната или „портална“ мастна

тъкан. Abate et al. (1995) изследва съотношението на двете мастни депа при здрави индивиди на средна възраст и посочва 61-71 % за интраперитонеалното и 29-33 % за ретроперитонеалното депо. Rossner et al. (1992) намират, че средният процент за ретроперитонеалната мастна тъкан е 25 до 41 % съответно за затлъстели и слаби индивиди.(24)

От методите, използвани за изследване на телесния състав, двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DEXA) може освен измерване на общия процент масти в тялото да определи и количеството мастна маса в различни участъци от тялото, включително абдоминалната област. DEXA обаче не може да направи разлика между подкожна и висцерална мастна тъкан и затова не може да се използва за оценка на мастно-тъканното разпределение (7,20).

ОБРАЗНИ МЕТОДИ

Компютърна томография/КТ/

През 1973г. Housfield създава първата аксиална КТ система, а през 1980г. скенерите навлизат широко в практиката. През същата година се осъществява и първото измерване на ВМТ посредством КТ. Типичният скенер дава образ, който съдържа 256x256 „точки“/pixels“ на КТ жаргон/, като интензивността на сигнала от всеки пиксел се трансформира в нюанси на сивото и може да бъде определен в Housfield'ови единици (HU). Обхватът им варира от – 1000 (въздух) през 0 (за водата) до +1000 (плътни кости), като най-общо обхватът на HU за определяне на мастната тъкан е от -190 до -30HU или от -150, до -50HU. Вариациите зависят от типа на използвания скенер и от индивидуални различия между хората (10).

Достоверността на техниката е установена многократно чрез сравняване на резултатите с тези при дисекционни анализи/Rossner 1993; Marin et al.1992 /. Чрез използване на множествени скенове може да бъде определен обема на мастната тъкан, като съобщаваната грешка за общия обем МТ е 0,4-0,5 %, а за подкожната и ВМТ съответно 0,5 и 1,2 %. По-големия брой скенове се свързва с по-голяма точност, но и с по-голямо лъчево натоварване. За щастие висцералното мастно поле от единичен КТ

скен на ниво L4-L5/ или L3-L4- около нивото на пъпа/ показва висока корелация с действителния общ висцерален мастен обем / $r > 0,95$, доказано в множество проучвания/. За първи път Borkan et al.(1882) прилагат единичен скен на умбиликално ниво за оценка на ВМТ. По-късно Kvist et al.(1986); Tokunaga et al(1983); Sjostrom et al.(1986), показват че това ниво показва най-добра корелация с общия обем ВМТ при двата пола и в тази област най-добре се разграничава подкожното от висцералното депо (5, 24).

Отношението между ВМТ(V) и ПМТ(S) – V/S се възприема като индекс на интраабдоминално мастно натрупване със значителна корелация с нарушенията в глюкозния и липиден метаболизъм при затлъстели лица и ги разделя условно на „висцерална група“ – $V/S \geq 0,4$ и „подкожна група“ – $V/S < 0,4$. Установено е, че метаболитните отклонения при висцералната група са независими от пола, възрастта и ИТМ; че мъжете имат по-високо отношение V/S от жените; че отношението показва тенденция за повишение с напредване на възрастта; и че хората с интензивна физическа активност, независимо от високия ИТМ са с по-ниско отношение $V/S < 0,4$, съответно без отклонения в метаболитния профил (изследвания при Sumo борци). (2)

Множество проучвания изследват връзката между повишената ВМТ, установена с КТ и повишения риск от развитие на захарен диабет т.2, дислипидемия и исхемична болест на сърцето(ИБС). Despres and Lamarche(1993); Hunter et al.(1994); Williams et al.(1996), намират, че пре и постменопаузални жени с висцерално мастно поле над 110 cm^2 са с повишен риск от ИБС, който е още по-висок при мъже – над 131 cm^2 . Saito et al. от Япония/1998/ посочва стойности на повишаване на риска над 100 за мъже и над 90 за жени. Уточняването на горната граница на висцералното мастно поле, измерено с КТ за риска от болестност и влиянието на етнически и расови особености върху тази граница подлежи на по-нататъшни изследвания (24).

Ограничения и недостатъци на метода:

КТ е скъп метод, както като цена на апаратурата, така и поради изискването за наличие на екип от специалисти. Наличието на лъчево

натоварване (макар и много малко при използване на единичен скен), го прави неприложим за изследване на мастно-тъканното разпределение при определени популационни групи (бременни, деца), също за клинични и епидемиологични проучвания. С КТ не е възможно да се направи разграничение между ретроперитонеалната и интраперитонеална мастна тъкан, тъй като перитонеума не е видим с тази техника (10,19).

Ядрено магнитен резонанс/ЯМР/

Както КТ, така и ЯМР е метод, използван предимно за диагностични цели. Той има почти същите ограничения за приложение при изследване на мастната маса, с изключение на липсата на лъчево натоварване. Продължителността на изследването обаче е по-голяма и се счита че методът отстъпва (макар и несигнификантно) на КТ по отношение точността за измерване на ВМТ.

Двата образни метода са утвърдени като референтни за изследване на мастнотъканното разпределение и се използват за сравняване на резултатите и утвърждаване на останалите достъпни методи (9, 10).

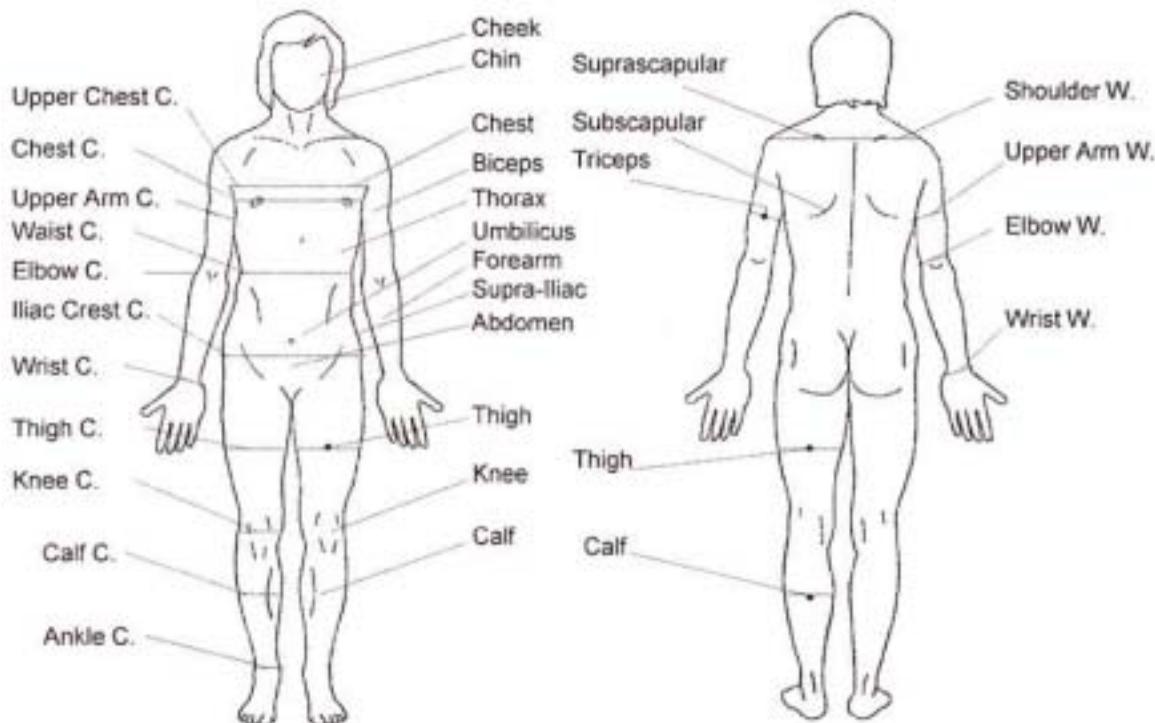
Антропометрия

Антропометрията: измерване на телесното тегло; височината; обиколките на различни участъци от тялото; различни индекси от тези измервания и калиперометрията (измерване на кожни гънки) се използват за оценка както на общия процент мастна маса, така и на мастното разпределение (1). Те се отнасят към т.нар. предсказващи методи, тъй като за горните цели си служат с възрастово и полово съобразени предсказващи формули. При използване на такива формули резултатите се сравняват с референтни методи за откриване на корелацията и достоверността на антропометричното изследване. Местата за измерване на обиколките и кожните гънки се базират на анатомични точки определени от СЗО (фиг 3) (3, 25,26).

ОБИКОЛКА Circumference

КОЖНА ГЪНКА Skin Fold

ШИРОЧИНА Width



Chest-гърдна; upper arm-мишнична; waist -талия; elbow-лакътна; iliac crest-ханш/илиачна; wrist-китка; thigh-бедрена; knee-колянна; calf-подбедрица; ankle-глезенна; cheek-буза; chin-брада; biceps-бицепс; umbilicus-пъпна; forearm-предмишнична; suprailiac-хълбочна; abdomen-коремна; suprascapular-супраскапуларна; subscapular-субскапуларна; triceps-трицепс; shoulder-рамо.

Фигура 3. Места на антропометрични измервания. (по Wangl 2000)

Figure 3. Sites of anthropometric measurements. (from Wang J 2000/25)

Най-елементарният индекс за оценка на мастното разпределение е отношението T/X . Той не може да даде точна представа за количеството висцерална и ПМТ в абдоминалната област, но може да се използва за типизиране на затлъстяването като: тункусно/андроидно; на горната част на тялото; тип „ябълка“, или глутеално/гиноидно; на долната част на тялото; тип „круша“. СЗО (1997) определя границите за абдоминално затлъстяване на основата на отношението $T/X \geq 0,85$ за жени и $\geq 1,0$ за мъже. Малко са данните за валидността на тези граници при различните расови групи освен Кавказката (23,26).

Абдоминален сагитален диаметър (СД).

СД може да бъде определен чрез КТ или чрез използване на специален линеал. Sjostrom et al. (1991) установяват, че в хоризонтално положение на тялото висцералното мастно депо не променя положението си в сагитално направление, докато подкожното – се променя под действие на гравитацията (10,23).

Kvist et al /1988/ са първите които откриват корелация между СД и обема ВМТ, като при различните последващи проучвания корелационния коефициент е 0,56-0,94, по-малък при по-висока степен на затлъстяване. Едно канадско проучване при 160 мъже и жени (Pouliot et al 1998), установява висока корелация между СД и обема ВМТ, а също и другите антропометрични

измервания. Те правят заключението, че обиколка на талията над 100 см, на СД над 25 см, и на отношението Т/Х над 1,0 при мъже и над 0,8 при жени се асоциират с нарушения в липидния и инсулин-глюкозен метаболизъм (23).

Обиколка на талията

Обиколката на талията сама по себе си по-добре предсказва натрупването на ВМТ, отколкото отношението Т/Х (с коефициент на корелация $r > 0,70-0,75$ с КТ). Тя може да предскаже повишен здравен риск, дори когато ИТМ е в границите на нормата (14,15). При Кавказката раса обиколка на талията над 80 см за жени и 94 см за мъже се свързват с повишен риск, а при обиколки над 88 см за жени и над 102 см за мъже – със значително повишен риск от развитие на АХ, ИБС, захарен диабет т. 2. СЗО 1997 (18,25).

Измерване на кожни гънки (калиперометрия)

Измерването на кожни гънки на различни места или калиперометрията беше първоначално въведена за индиректна оценка на процента мастна маса(1). Опитите да се добие представа за абдоминалното мастно разпределение чрез отношения на кожни гънки в областта на крайниците и торса, показаха че измерването на обиколките и отношенията между тях са по-добре корелиращи с метаболитните нарушения, развиващи се при висцерално затлъстяване, отколкото отношенията при калиперометрията. Понастоящем методът се прилага за ориентировъчна оценка на подкожното мастно депо при слаби и умерено затлъстели хора, но не и за индиректна оценка на интраабдоминалната мастна тъкан и за измерване на пациенти с високостепенно затлъстяване (11,21).

Антропометричните методи са относително лесни за изпълнение, евтини, някои от тях с добра корелация с референтните методи, с добра възпроизводимост (коефициент на вариации около 2 %). Те успешно се използват в клиничната практика и епидемиологичните проучвания за определяне типа на затлъстяването, индиректна оценка на ВМТ и предсказване на здравния риск. Необходима е по-нататъшна работа за по-добро стандартизиране местата на

измерване и определяне на нормативи, съобразени с пола, възрастта, етническите и расови различия (16).

Ултразвуково изследване на мастното разпределение

Първоначални съобщения за приложението на ултразвук (УЗ) за изследване на мастната тъкан датират от 60-те години. Те се основават на използването на A-scan mode и демонстрират лоша способност на ехографията да измерва ПМТ в сравнение с калиперометрията (*Booth 1966, Bullen 1965*) (110). С въвеждането на B-scan mode и особено през последните две десетилетия се установи, че УЗ измерване има редица предимства за измерване на ПМТ и способност за оценка на ВМТ (*Haymes 1976; Fanelli 1984; Kuczmarski 1987*). Измерването може да се осъществи на много различни места, но три от тях имат най-голямо значение – периумбиликално, брахиално и малеоларно. При измерване на ПМТ се използва високочестотен линеен трансдюсер, докато за ВМТ – честота 3,5 MHz за абдоминална диагностика (22). Немалко проучвания демонстрират висока корелация между резултатите от УЗ измерване на двете абдоминални депа и измерването с КТ на ниво L4-L5. *Armellini et al.* съобщават за корелационен коефициент 0,67 за интраабдоминалното измерване; при *Tornaghi et al.* $r = 0,89$ за ВМТ; а *Randominski et al.* съобщава за $r = 0,79$ за подкожното и $r = 0,84$ за висцералното депо. Две проучвания, на *Leite et al.* при 191 мъже и на *Armellini et al.* при 119 жени определят ехографското измерване на ВМТ като по-добър предиктор на риска за ССЗ от антропометричните измервания и правят предложения за граници на измерените дистанции, които могат да се свържат с умерен или висок риск (23).

Предимства на метода са: добра сензитивност и специфичност и обнадеждаващи резултати по отношение на възпроизводимостта; приемлива цена; кратка продължителност на изследването; безопасност без противопоказания за приложение при бременни и деца; добре възприеман от пациентите; сравнително лесен за изпълнение при наличие на добре обучен персонал (3,19).

Недостатъците са свързани с необходимостта от постоянно и еднакво налягане върху

кожата при измерването; липсата все още на точно стандартизирани места на измерването и ултразвуковите честоти; липсата на данни за съпоставимост на резултатите при измерване от различни изследователи (3). Разрешение на всички тези проблеми предстои да бъде осъществено от бъдещи проучвания, но не подлежи на оспорване, че ехографията може да бъде използвана за епидемиологични и експериментални цели, а в бъдеще и в широката практика, заедно с антропометрията за оценка на мастното разпределение.

Развитието на проучванията, които измерват телесния състав и мастната маса имат основната задача да свържат степента и типа на затлъстяването със здравния риск и се развиват в три главни направления:

- влияние на телесното тегло и общото количество мастна маса, като процент от него;
- влияние на количеството абдоминална мастна тъкан/трупно затлъстяване/
- влияние на висцералната мастна тъкан (6).

Множество проспективни епидемиологични изследвания показваха, че освен общия процент на мастната маса, нейната локализация играе ключова роля за риска от АХ, ИБС, захарен диабет т. 2, холелитиаза, инсулт, някои видове карциноми, общата болестност и смъртност.

Връзката между ВМТ и риска от ССЗ и инсулинова резистентност е недвусмислено доказана, но бъдещи проучвания ще я локализируют още по-точно. В последните години вниманието на изследователите е насочено към интерстициалната мастна тъкан в скелетните мускули и интрацелуларните триглицериди (5,8).

Въвеждането на достъпни и достоверни методи за оценка на мастната маса и мастнотъканното разпределение в клиничната практика ще доведе до по-точно определяне на здравния риск, свързан със затлъстяването, с последващо мотивиране на здравните специалисти и пациентите за неговото лечение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Цанев А., Вл. Христов. Затлъстяване. *Медицина и физкултура*. София.14-18.
2. Albu J B. Fat distribution and health in obesity. *Ann N Y Acad Sci*,2000, 9040, 491-501.
3. Armellini Fet al. Sonographic assessment of regional fat. *The Lancet*. 2000, 356, 1412-1415.
4. Bess D, S. Harris. Regional changes in body composition by time of year. *Am J Clin Nutr*.1992, 56,307-313.
5. Bjorntor P.,Brodo B. Obesity. *J. B. Lippincott Company*, Philadelphia,1996,42-80
6. Bouchard C., G. Bray , V. Hubbard. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am J Clin Nutr*.1990, 52, 946-950.
7. Deuremberg P.The assessment of obesity : methods for measuring body fat. The best practice and research *Clin Endocrinol Metab*.1999, 13, 1, 1-11.
8. Eckel R.Obesity:mechanisms and clinical management. *Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia, 2003,75-125.
9. Goodpaster B. Measuring body fat distribution and content in humans. *Clin Nutr Metab Care*.2002,5,481-490.
10. Kooy K.,J Seidell.Thechnique for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes*.1993, 17,187-196.
11. Kuczmarski RJ, et al. Ultrasonic assessment of body composition in obese adults: overcoming the limitation of skinfold caliper. *Am J Clin Nutr*. 1987, 45, 717-24.
12. Kyle U. Body composition: what's new? 2002,5,427-433.
13. Kyle U.,A. Piccoli. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Clin Nutr Metab Care*.2003,6(4),387-393.
14. Lean ME,T S Han. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*, 1995, 311, 158-161.
15. Lemieux I et al. Hypertriglyceridemic waist- a marker of atherogenic metabolic triad. *Circulation*, 2000, 102, 179-184.
16. Ley CJ, B Lees. Sex and menopause changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55, 950-954.
17. Lukaski H. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987, 46, 537-556.
18. Pouliot MC et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter : best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissueaccumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Card* , 1994, 73, 460- 451.
19. Simon SC. Regional body fat distribution and insulin resistance during adolescent pregnancy. *J Am Dietetic Assoc*, 2002, 102, 563-565.
20. Snijder MB et al, The prediction of visceral fat by DEXA in the elderly: a comparision with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes*, 2002, 26, 984-993.

21. Stevens-Simon C et al. Skinfold caliper and ultrasound assessment of change in the distribution of subcutaneous fat. *Int J Obes*. 2001, 25, 1340-1345.

22. Stolk RP et al. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal fat. *Int J obes*. 2001, 25, 1346-1351.

23. Wajchenberg LB, Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 2000, 21(6), 697-738.

24. Wang Z. Systematic organization of body composition methodology. *Am J Clin Nutr*. 1995, 61, 457-465.

25. Wang J. Anthropometry in body composition. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 904, 317-326.

26. Willett, et al. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999, 341, 427-34.

27. World Health Organisation, Expert Committee, Physical Status: The use and interpretation of anthropometry, WHO, *Technical Report Series №854*(WHO: Geneva, 1995).

28. Wruhbeck G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obes matt*. 2001, 4, 16-20

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Живка Бонева
Отделение по Ендокринология
МИ – МВР София 1606
Бул. „Ген. Скобелев“ 79
Тел. 5157351

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Zh. Boneva
Departement of Endocrinology, Ministry of the
Interior – Medical Institute, Sofia

Тиреоидна дисфункция след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от базедова болест – фактори на риска

Боян Нончев

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Медицински Университет – Пловдив, България

Thyroid dysfunction after subtotal thyroid resection in patients with Graves' disease – risk factors

Boyan Nonchev

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
UMBAL „Sv. Georgi“ EAD, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Резюме

Хирургичното лечение на Базедовата болест осигурява висока честота на ремисия на тиреотоксикозата и кратки срокове за нейното постигане. Важен проблем след субтотална резекция на щитовидната жлеза е развитието на тиреоидна дисфункция, чиято честота се движи в широки граници: за хипотиреоидизма от 0,75% до 68,2% и за рецидивната тиреотоксикоза от 0,50% до 20%. Обсъждани са редица фактори, които могат да имат прогностично значение за нарушената след операцията функция на жлезата. Счита се, че решаваща роля играе големината на тиреоидния остатък. Рисков фактор са и нарушенията на хуморалния и клетъчен имунитет, свързани с Базедовата болест. Лимфоцитната инфилтрация на тиреоидния паренхим прогнозира по-често развитие на следоперативен хипотиреоидизъм, а по-

Abstract

The surgical treatment of Graves' disease ensures a high rate of remission of thyrotoxicosis and short terms to achieve it. An important problem after subtotal thyroid resection is the occurrence of thyroid dysfunction which ranges from 0,75% to 68,20% for the postoperative hypothyroidism and from 0,50% to 20% for the recurrent thyrotoxicosis. Many factors have been considered to be of prognostic value for the impairment of the thyroid function postoperatively. The remnant size is believed to be of crucial importance. Risk factors are also the alterations of the humoral and cell-mediated immunity associated to Graves' disease. The lymphoid infiltration of the thyroid parenchyma is associated with a higher incidence of postoperative hypothyroidism, and increased TRAB levels – with recurrence of the disease. The significance of variables as

вишените предоперативно нива на ТРАТ – рецидив на болестта. Противоречиво е значението на признаци като пол и възраст на заболялите, предоперативен обем на щитовидната жлеза, проведеното до операцията тиреостатично лечение /доза, продължителност/, хормонален статус към момента на операцията, както и асоциираната към болестта офталмопатия. Различията в изводите на изследователите посочват необходимостта от допълнителни проучвания върху проблема.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Базедова болест, субтотална резекция на щитовидната жлеза, следоперативна тиреоидна дисфункция.

Съвременните методи за лечение на Базедова болест по своята същност са патогенетични (7). Те включват консервативно лечение с тиреостатици и помощни средства, а също и радикални методи – хирургично и лечение с радиоактивен йод. И трите метода се използват отдавна, но всеки от тях има предимства и недостатъци, както и характерни усложнения (20).

Изборът на лечение на Базедовата болест (ББ) зависи от много фактори. Определящи са приоритетите на националните ендокринологични и хирургични школи, предпочитанията на специалистите и техния опит, възможностите на конкретните лечебни заведения. Разбира се, значение имат както конкретния вариант на протичане на болестта, така и предпочитанията на пациента.

Съществено преимущество на хирургичното лечение на Базедовата болест е високата честота на ремисия на тиреотоксикозата и кратките срокове за нейното постигане (11,24,29). Извън познатите типични следоперативни усложнения като увреждане на възвратните ларингеални нерви и хипопаратиреоидизъм, чиято честота непрекъснато намалява в условията на извършване на операциите от високо квалифицирани хирурзи и усъвършенстване на хирургичните техники, висок интерес предизвиква следоперативната дисфункция на щитовидната жлеза.

Практиката сочи, че освен трайно еутиреоидно състояние след субтотална резекция на щитовидната жлеза по повод ББ, при част от болни-

sex, age, preoperative thyroid volume, dose and duration of the preoperative antithyroid treatment, hormone levels at the time of operation, as well as the concomitant ophtalmopathy, is controversial. The differences in the investigator's conclusions reveal the need of further studies on the subject.

KEY WORDS: Graves' disease; subtotal thyroidectomy; postoperative thyroid dysfunction.

те се развива рецидивна тиреотоксикоза, при други – траен хипотиреоидизъм. Честотата на следоперативната тиреоидна дисфункция се движи в широки граници. Рецидивна тиреотоксикоза се съобщава от 0,5 % до 20 % от оперираните (9,11,15). Траен хипотиреоидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза се среща често: от 0,75 % до 68,2 % (1,6,9,12,20,26). В метаанализ на 35 проучвания върху данните на 7241 пациенти, от които 6703 с извършена субтотална резекция на жлезата, авторите съобщават за персистираща или рецидивна тиреотоксикоза в 7,9 % от оперираните болни, а за траен хипотиреоидизъм в 25,6 % (25).

Факторите, които имат отношение за развитие на следоперативна тиреоидна дисфункция са различни. Като показатели за прогноза са обсъждани морфологични и хистологични белези (маса на резецираната и остатъчната тиреоидна тъкан, предоперативен обем на щитовидната жлеза, степен на лимфоцитна инфилтрация на тиреоидната тъкан), уточнявана е ролята промените в клетъчния и хуморален имунитет. Изследвана е прогностичната стойност на нивата на тиреоидните хормони, на вида, дозата и продължителността на тиреостатичното лечение до операцията. Търсена е връзката между нарушената следоперативна функция на щитовидната жлеза и асоциираната с Базедовата болест офталмопатия. Обследвани са показатели като пол, възраст към началото на болестта и времето на операцията.

Изучавана е евентуалната връзка на ХЛА антигенната принадлежност на заболялите и последвалата след операцията тиреоидна дисфункция. Значението на тези показатели за различния функционален изход след субтотална резекция на щитовидната жлеза е дискутабилно. Въпреки многото изследвания, посветени на изясняване на рисковите фактори за следоперативна тиреоидна дисфункция при болни с ББ, този проблем и до сега остава неразрешен (2,4,11).

Повечето автори отбелязват, че основен фактор за прогноза на трайното функционално състояние на жлезата след операцията е **големината на тиреоидния остатък** (1,2,9,13,14,20,23,24). В търсенето на оптимална големина на остатъчна тиреоидна тъкан, осигуряваща в най-голям процент трайно еутиреоидно състояние и най-малък брой рецидиви на болестта, изследователите предлагат различни количествени подходи, вариращи от 1,0 до 10,0 гр.

Преобладаващата част от хирурзите приемат за оптимален тиреоиден остатък с големина 4-8гр. (1,3,5,8,9,11,12,13,18,19,14). Сходен количествен подход е публикуван и от български хирурзи (3,5,8). В цитирания по-горе метаанализ, среднената маса на остатъчната тиреоидна тъкан при 4656 болни от Базедова болест (цитирана в 27 проучвания) е била 6,1г (от 2,0 до 12,0 гр.). Според същото проучване големината на остатъка корелира сигнификантно с тиреоидната функция след операцията: за един грам в повече тиреоидна тъкан честотата на следоперативния хипотиреоидизъм намалява с 8,9 %, а тази на еутиреоидизма се увеличава с 6,9 % ($p < 0,0001$). Има и автори които не приемат големината на тиреоидния остатък за надежден прогностичен критерий за бъдещото функционално състояние на жлезата (26). Анализът на следоперативните резултати показва, че количеството остатъчна тъкан не е единствения фактор, който повлиява следоперативния функционален резултат (2,4,9,15,24). Основание за това твърдение е наблюдението, че при еднакъв обем на остатъчната тиреоидна тъкан една част от оперираните болни остават трайно еутиреоидни, друга част развиват следоперативен хипотиреоидизъм и трета /най-малка част/ – рецидивна тиреотоксикоза (9,18,19,24). Очевидно значение имат и други, неоперативни фактори,

които влияят на окончателния функционален изход. Преценката за относителната прогностична стойност на такива показатели е трудна и с противоречиви изводи. Няма много изследвания, които да изучават този въпрос, като неутрализират влиянието на големината на тиреоидния остатък (24). Някои автори класифицират неоперативните фактори, повлияващи следоперативната тиреоидна функция, на главни и второстепенни. Към главните се посочват: тоталният обем на жлезата преди операцията, лимфоцитната инфилтрация на тиреоидния паренхим и показателите на хуморалния имунитет: Тиреопероксидазни антитела (ТПО-АТ), Тиреотропин – рецепторни антитела (ТРАТ, ТРАК, ТSH-R-Ab), Тиреоглобулинови антитела (ТАТ). Към второстепенните по значение белези авторите отнасят възрастта на болните към времето на операцията, полът, хормоналният статус преди операцията, времето от началния преглед до момента на операцията, йодна терапия преди операцията, стратификация на епителните клетки, папиларната пролиферация на тиреоидния епител, гъстотата на фоликулите, бременност след операцията (24).

Предоперативният обем на щитовидната жлеза е бил оценяван като възможен признак за прогноза на следоперативната дисфункция. Заключениеята често са диаметрални. Според едни изследователи, големите струми преди операцията /над 70гр./ и отсъствието на хипотиреоидизъм сигнификантно корелират (17). Други автори на споделят този извод (11,19). Има и становище, че обратно, по-големият предоперативен обем на жлезата рискува в по-голяма степен развитие на следоперативен хипотиреоидизъм (1).

Много изследвания за посветени на значението на **лимфоцитната инфилтрация на тиреоидния паренхим** и последвалия функционален резултат след субтотална резекция на щитовидната жлеза /1,9,16,17,18,19,21,24/. Повечето автори приемат, че изразеното лимфоцитно присъствие в жлезния паренхим прогнозира по-честа поява на следоперативен хипотиреоидизъм. При 205 болни от ББ с извършена субтотална резекция на жлезата Chou F.F. et al. установяват, че честотата на случаите с изразена лимфоидна инфилтрация /над 10 лимфни ин-

филтратата на 10 полета (x40)/ е сигнификантно различна между хипотиреоидните и нехипотиреоидните пациенти (18). Има твърдение, че лимфоцитна инфилтрация от всякаква степен се свързва с 50% риск от развитие на следоперативен хипотиреоидизъм (17). Обратно, случаите с рецидивна тиреотоксикоза след операцията, демонстрират в по-малка степен този феномен. В проучване на Велков М. и сътр при 76 реоперирани болни със следоперативен рецидив на ББ изразена лимфоцитна инфилтрация е установена само при 14 от тях (3).

Изглежда че по-значителното лимфоцитно ангажиране на тиреоидната тъкан при ББ носи повишен риск за следоперативен хипотиреоидизъм при този вид операция.

Като се изхожда от автоимунната патогенеза на ББ, е обясним високият интерес относно ролята на **хуморалните имунни маркери** като фактори на риска за следоперативна тиреоидна дисфункция. В изследванията на едни автори (14,18,19,20,24,30) се посочва положителна корелация между повишените предоперативни нива на ТПО-АТ и ТРАТ и нарушената след субтотална резекция функция на жлезата. Приема се, че задържането на по-висок титър на ТРАТ прогнозира следоперативен рецидив на болестта (14,20,30). Други автори не приемат убедителна връзка между предоперативните нива на ТРАТ и следоперативната тиреоидна дисфункция (18,24,27).

По отношение връзката между ТПО-АТ и невъзстановената нормална тиреоидна функция след операцията се очертава становище, че по-високият титър на тези антитела предоперативно увеличава риска от следоперативен хипотиреоидизъм (16,18,19). Посочва се положителна корелация на повишения титър на ТПО-АТ и лимфоцитната инфилтрация на тиреоидния паренхим и формирането на лимфни фоликули (20). В проучване на други автори не се приема достоверна прогностична роля на нивата на ТПО-АТ за нарушената следоперативно тиреоидна функция (16,17,26).

Значението на ТАТ за прогнозата на тиреоидната дисфункция след субтотална резекция по повод ББ се счита за недоказано (17,19,20,21,27).

Промените в клетъчно-медиацията на имунитет също са били анализирани в контекста на

обсъждания проблем. В литературата няма много публикации, посветени на отношенията на тези промени и различния функционален резултат след операцията. В проучване на Kasuga et al. са проследени лимфоцитните популации при 159 болни от ББ, дълго след субтотална резекция на жлезата по повод ББ (20). Авторите не са установили разлика в CD3, CD4 /хелпери/ и CD8 /супресори/ положителните клетки между групите с различен функционален следоперативен статус. Статистически значима е била само разликата с контролната група здрави лица по отношение на В лимфоцитите: по-високи нива на тези клетки са установени при болните с ББ. Трунин Е.М. и сътр. предлагат съотношението Тхелпери/Тсупресорни лимфоцити да се използва като прогностичен маркер за изхода от операцията: снижението на това съотношение увеличава риска от рецидивна тиреотоксикоза (10).

Асоциираната с ББ офталмопатия се свързва по-често с възможността за рецидив на болестта след оперативното лечение (30). В друго проучване такава зависимост не се установява (11). Различията в изводите относно значението на тиреоид-асоциираната офталмопатия в прогностичния комплекс от фактори за следоперативната дисфункция на щитовидната жлеза кореспондират с липсата на единодушие за ролята и на останалите имунологични отклонения. Повечето автори приемат, че предоперативните промени в имунното поведение на организма към щитовидната жлеза имат роля за отклоненията на тиреоидната функция след операцията, без да е напълно ясно защо в едни от случаите се развива еутиреоидизъм, в други – рецидивна тиреотоксикоза, а трети остават хипотиреоидни.

Неголям е броят на авторите, изучавали въпроса за значението на предоперативните стойности (и тези в началото на болестта) на тиреоидните хормони и ТСХ относно риска за следоперативна дисфункция. Налага се мнението, че хормоналният статус на жлезата преди операцията няма значение за следоперативния функционален резултат (27).

Очакван е интересът към значението на **предоперативното тиреостатично лечение** за прогнозата на изхода от операцията. Обсъжда-

ни са както продължителността, така и дозите на медикаментозното третиране на болестта преди операцията. Приема се, че краткият курс лечение преди операцията рискува в по-голяма степен развитието на рецидивна тиреотоксикоза. Велков М. и сътр. отчитат, че недостатъчното по време тиреостатично лечение преди субтотална резекция на жлезата е една от причините за рецидив на болестта след операцията (3). По-продължителното лечение с тиреостатици някои изследователи посочват като една от причините за следоперативен хипотиреоидизъм (1). Други намират, че болните, развили хипотиреоидизъм след операцията са приемали по-кратко време тиреостатици (27). Има и изследвания, които отричат ролята на консервативното лечение за повлияване на следоперативната функция на щитовидната жлеза (13,19,21,26). Очевидно и тук, различията в оценките за прогностичната роля на предоперативното консервативно лечение са мотив за допълнителни изследвания.

Вероятно от значение е не само постигането на клинична и хормонална ремисия на Базедовата болест, но и времетраенето на този лечебен резултат преди операцията.

Особеностите на района, в който живеят болните, и най-вече **йодното съдържание в храната и водата**, са били обект на проучване с оглед различната следоперативна функция на щитовидната жлеза при Базедова болест. Thjodleifsson B et al. установяват, че сред болните в Исландия /с високо йодно съдържание във водата и храната/ следоперативният хипотиреоидизъм е бил пет пъти по-рядък, а рецидивната тиреотоксикоза пет пъти по-честа спрямо болните в Североизточна Шотландия /район с ниско йодно съдържание/ (28). Авторите установяват още, че в по-богатия на йод район позитивните тестове за тиреоидни антитела и серумните нива на ТСХ са били по-ниски, а функционалният капацитет на щитовидната жлеза по-висок. Обсъжда се значението на регионалното разпределение на значимите фактори, които имат отношение към отговора на тиреоидния остатък след хирургичното лечение на Базедовата болест.

Към едни от второстепенните белези, които

вероятно имат отношение към различния функционален изход от субтотална резекция на жлезата при Базедова болест са **възрастта и пола на заболялите** (24). И тук са налице противоречия в оценките. В част от проучванията (16,22,26,27) не се отчитат сигнификантни разлики при болните със следоперативна тиреоидна дисфункция в зависимост от пола и възрастта. Други изследователи приемат, че по младата възраст и женския пол предполагат по често рецидивна тиреотоксикоза (11), а хипотиреоидизъм след операцията се наблюдава в по-напреднала възраст (21). Аристархов В. Г. и сътр.(1) при обследване на 1000 оперирани болни от Базедова болест, установяват, че при равни други условия следоперативният хипотиреоидизъм е по-чест във възрастта 45-50 г. Неоднозначните изводи от изследванията и по този въпрос, налагат допълнителни проучвания и анализи.

Интересът на изследователите по обсъжданата тема не е подминал и оценката на **генетичните фактори** в прогнозирането на следоперативната дисфункция при болни от Базедова болест, въпреки че литературните данни по този въпрос са оскъдни.

Още през 1972г Michie et al. посочват, че при болни с кръвногрупова принадлежност „0“ е по-обичайно развитие на следоперативен хипотиреоидизъм, докато тези с кръвна група „А“ рискуват в по-малка степен намалена функция на жлезата след операцията (21). Изследванията на ХЛА антигенната принадлежност на болните от ББ показва, че това заболяване, за бялата раса, се свързва с определен ХЛА хаплотип - В8/DR3 (7). Счита се, че именно тази антигенна комбинация, съчетана с повишен титър на ТРАТ и понижено съотношение на Тхелперни/Тсупресорни лимфоцити, носи висок риск за рецидивна тиреотоксикоза – до 80% (10).

В заключение може да се изтъкне, че извън оперативната процедура при субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни с ББ, и по специално големината на тиреоидния остатък, за окончателния функционален резултат имат значение и други, неоперативни фактори. Изводите на изследователите по този въпрос не винаги са еднозначни, а често са и противоречиви. Налице е необходимост от по-нататъшни

проспективни, рандомизирани изследвания (4). Важно значение биха имали проучвания, които стават в условия на минимизирано значение на водещия оперативен фактор – големината на остатъка. Не е голям броят на такива изследвания. Полезни биха били и анализи, които отчитат особеностите на региона – характеристика на природната среда и генетичната специфичност на изследваната популация.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Аристархов, В.Г., Ю.Б. Кирилов, И.В. Панталеев. Профилактика послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба. *Хирургия*, 2001, 9, 19-21.
2. Балаболкин, М.И., П.С. Ветшев, Н.А. Петунина и др., Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов. *Проблемы Эндокринологии*, 46, 2000, 4, 34-38.
3. Велков, М., Ив. Мендизов, Г. Дашев, Оперативно лечение на рецидивна Базедова болест. *Хирургия*, 5, 1998, 42-45.
4. Ветшев, П.С., М.И. Балаболкин, Н.А. Петунина и др., Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба. *Хирургия*, 1999, 11, 51-56.
5. Ганчев, Г., Т. Сечанов, М. Велков, Оперативно лечение на хипертиреоидните струми - съвременен подход и тенденции. *Хирургия*, 2, 1994, 14-16.
6. Кирилов, Ю., В.Г. Аристархов, И.В. Панталеев и др., Пути снижения послеоперационного гипотиреоза у больных диффузным токсическим зобом. *Хирургия*, 1994, 5, 66-68.
7. Лозанов, Б. Лечение на Базедовата болест. В: *Эндокринология* (ред. Б. Лозанов) изд. „ТИМИА“, Акад. изд. „Проф. М. Дринов“, София 2000, 330-331.
8. Мендизов, Ив. Хирургически заболявания на щитовидната жлеза. В: *Эндокринология*, (ред. Б. Лозанов), изд. „ТИМИА“, Акад. изд. „Проф. М. Дринов“, София 2000, 348-352
9. Петрова, Н.Д., В.Н. Хомякова, Г.А. Мельниченко. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом. *Проблемы Эндокринологии*, 46, 2000, 6, 12-18.
10. Трунин, Е.М., А.С. Кузьмичев, Т.С. Зубарева, *Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. Липецк 1998*, 240-243.
11. Федак, И.Р., Г.А. Герасимов, Н.С. Кузнецов и др. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Проблемы Эндокринологии*, 45, 1999, 2, 28-30
12. Agarwal, A., S.K. Mishra. Role of surgery in the management of Graves' disease. *J Indian Med Assoc.*, 99, 2001, 5, 252-256.
13. Amat, M., J.M. Gomez, S. Biondo. Prognostic factors of thyroid function following surgical therapy in Graves-Basedow's disease. *Med Clin. (Barc)*, 116, 2001, 13, 487-490
14. Bojarska-Szmygin, A., R. Ciechanek, B. Jezierska. Thyrotropin receptor antibodies (TRAb) as a test of surgical treatment effectiveness in Graves-Basedow's diseases. *Pol Merkuriusz Lek.*, 75, 2002, 13, 196-199.
15. Bradley, E.L. 3rd, M. DiGirolamo. Remnant function after subtotal thyroidectomy for Graves'disease. *South Med J.*, 68, 1975, 10, 1245-1248.
16. Busnardo, B., M.E. Girelli, D. Rubello. Long term thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves'disease. *J Endocrinol Invest.*, 11, 1988, 5, 371-374
17. Davenport, M., C.H. Talbot. Thyroidectomy for Graves' disease: is hypothyroidism inevitable? *Ann R Coll Surg Engl.*, 71, 1989, 2, 87-91.
18. Chou, F.F., P.W. Wang, S.C. Huang. Results of subtotal thyroidectomy for Graves'disease. *Thyroid*, 9, 1999, 3, 253-257.
19. Jortso, E., S. Lennquist, B. Lundstrom. The influence of remnant size, antithyroid antibodies, thyroid morphology, and lymphocyte infiltration on thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism. *World J Surg.*, 11, 1987, 3, 365-371.
20. Kasuga, Y., S. Kobayashi, M. Fujimori. Changes in thyroid function and immunological parameters long after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Eur J Surg.*, 164, 1998, 3, 173-178
21. Michie, W., C.A. Pegg, P.D. Bewsher. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br Med J.*, 1, 1972, 13-17.
22. Noh, S.H., E.Y. Soh, C.S. Park, K.S. Lee. Evaluation of thyroid function after bilateral subtotal thyroidectomy for Graves'disease - a long term follow up of 100 patients. *Yonsei Med J.*, 35, 1994, 2, 177-183
23. Okamoto, T, Y. Fujimoto, T. Obara. Retrospective analysis of prognostic factors affecting the thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Graves'disease. *World J Surg.*, 16, 1992, 4, 690-695, discussion 695-696.
24. Ozaki, O., K. Ito, T. Mimura. Factors affecting thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves'disease: case control study by remnant-weight matched-pair analysis. *Thyroid*, 7, 1997, 4, 555-559.

25. Palit, T.K., C.C. Miller 3rd, D.M. Miltenburg. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res.*, 90, 2000, 2, 161-165.

26. Sivanandan, R, L.G. Ng, L.W. Khin, T.H. Lim. Post-operative endocrine function in patients with surgically treated thyrotoxicosis. *Head Neck*, 26, 2004, 4, 331-337

27. Sugino, K., T. Mimura, K. Toshima. Follow-up evaluation of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for post-operative thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest.*, 16, 1993, 3, 195-199.

28. Thjodleifsson, B., A.J. Hedley, D. Donald. Outcome of sub-total thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and Northeast Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 7, 1977, 5, 367-376.

29. Torre, G., G. Borgonovo, A. Arezzo. Is euthyroidism the goal of surgical treatment of diffuse toxic goitre? *Eur J Surg.*, 164, 1998, 7, 495-500.

30. Winsa, B., J. Rastad, G. Akerstrom. Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol.*, 132, 1995, 4, 406-412.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Боян Нончев

Медицински Университет – Пловдив

Клиника по ендокринология и болести на обмяната.

бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив 4002, България

тел/факс: + 359 32 602 283; email:

boyan_nonchev@mail.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Boyan Nonchev

Medical University – Plovdiv

Clinic of endocrinology and metabolic diseases

15A „Vassil Aprilov“ blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria

tel/ fax: + 359 32 602 283; email:

boyan_nonchev@mail.bg

Костна минерална плътност на лумбални прешлени и проксимален фемур при жени, пожелали остеодензитометрия

М. Боянов

Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести
МБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Bone mineral density at the lumbar spine and proximal femur in women referred for bone densitometry

M. Boyanov

Endocrinology Clinic, Department of Internal Medicine
MHAT „Alexandrovskа“, Medical University, Sofia

Резюме

През последните десетилетия в света се разви истинска епидемия от остеопорозни фрактури. Досега у нас са публикувани данни за КМП на предмишницата. Цел на настоящето изследване бе да се изследва костната минерална плътност на прешленни тела и бедрена шийка в група български жени, пожелали остеодензитометрия с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия, DXA.

Изследвани бяха 1070 жени. Приложена бе DXA на прешленни тела и проксимален фемур с апарат Hologic QDR 4500 A. Подбрани бяха 130 млади здрави пременопаузални контроли на възраст 25-39 год. за оценка на пиковата костна маса. Резултатите ни показаха, че при младите здрави контроли КМП на лумбални прешлени е с 3,83 % по-ниска от тази на американките. В общата група е налице спад на

Abstract

In the last decades a real epidemic of osteoporotic fractures has developed throughout the world. Until now only data on forearm bone mineral density (BMD) in the Bulgarian population have been published. The aim of the present study was to determine the BMD of the lumbar spine and hip in a large group of Bulgarian females, referred for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). 1070 women participated in the study. We used lumbar spine and femoral DXA on a Hologic QDR 4500A device. We selected 130 young adult pre-menopausal females aged 25-39 years for healthy controls. Our data showed that lumbar spine BMD in the young controls is 3,83 % lower than in American women. In the whole group there is an age-dependent decline in spinal BMD, more pronounced in the first decade after the menopause. The femoral bone loss is much

КМП с възрастта, който е по стръмен в първото десетилетие след настъпване на менопаузата. Костната загуба на проксималния фемур е значително по-бавна от тази на прешленни тела. Стойност на КМП на лумбални прешлени от 0,750 g/cm² се достига около 75-годишна възраст. Настоящото проучване е първото по рода си у нас. То дава представа за КМП на двете най-важни предилекционни за фрактури места в група жени, пожелали остеодензитометрия с DXA. Това проучване следва да се разглежда като пилотно и да стане основа за задълбочени епидемиологични проучвания и широк скрининг за остеопороза с технологията DXA.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Остеопороза; епидемиология; костна минерална плътност; лумбални прешлени; проксимален фемур.

УВОД

Остеопорозата, наричана още „тихата епидемия“ е третото социално-значимо заболяване в света и до 2020 год. вероятно ще заеме второто място (4,12). Според данни на Националната Остеопорозна Фондация на САЩ 13 до 18 % от всички постменопаузални жени в САЩ имат остеопороза, други 30-50 % имат повишен риск за остеопорозни фрактури (14). Вероятността за остеопорозна фрактура през живота на бялата жена е около 50 %. Директната годишна цена на остеопорозата в САЩ през 1995 год. е била 13,8 млрд. щ. долара. За сравнение през 1990 год. тя е била само 10 млрд. щ. долара, т.е. за 5 години разходите са нараснали с близо 1/3 (12).

Съвременното определение на остеопорозата включва 3 основни компонента: намалена костна маса (т.е. количествен показател), променена микроархитектоника и качество на костта (т.е. качествен показател) и повишена склонност към счупвания при минимална травма [8,17]. Измерването на костната минерална плътност (КМП) е най-достъпният и поддаващ се на оценка прогностичен фактор на бъдещия фрактурен риск [8,9].

slower than the spinal one. A lumbar spine BMD of 0,750 g/cm² is reached around the age of 75 years. This study is the first of its kind in our country. It describes BMD in the two most important fracture sites in women, referred for BMD testing. This work should be regarded as a pilot study and may become the starting point for future epidemiological work and screening for osteoporosis with the DXA technology.

KEY WORDS: Osteoporosis; epidemiology; bone mineral density; lumbar spine; proximal femur.

Данните за КМП на широки групи от населението са важна опорна точка при прогнозиране на популационния фрактурен риск. За КМП на българската популация има събрани малко данни. Цветкова и сътр. (3) докладват за свои компютърно-томографски проучвания на костното минерално съдържимо на прешленни тела. КМП на предмишницата е изследвана от Господинова и Коева (2). Те измерват КМП на дистално и ултрадистално място с дензитометъра DTX-100. Първото по-мощно остеодензитометрично изследване у нас се основава също на едноенергийна рентгенова абсорбциометрия на предмишница при български жени на възраст от 20 до 87 години (1). То стана основа за първата реалистична оценка на мащабността на проблема „остеопороза“ у нас. Референтният метод за измерване на КМП днес обаче е двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия, DXA, на прешленни тела и бедрена шийка (8,9).

Цел на настоящето проучване бе да се изследва костната минерална плътност на лумбални прешлени и проксимален фемур в по-голяма група български жени, пожелали остеодензитометрия с DXA.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от 5 години са изследвани 1070 български жени на възраст от 20 до 85 години, половината от които са се явили на профилактичен преглед по свое собствено желание, а другата половина е имала медицинско направление за измерване на КМП на аксиалния скелет. Всички пациентки дадоха информирано съгласие за извършване на остеоденситометрията. Никоя от жените, включени в настоящото проучване, нямаше заболявания и не приемаше лекарства, които биха повлияли костния обмен (това бяха изключващи критерии). Суплементацията с калций и витамин D не беше изключващ критерий. 21 % съобщиха за фамилност на остеопорозата и остеопорозни фрактури при майките си. 8 жени съобщиха за хирургична менопауза преди 45-годишна възраст. 20 % бяха активни пушачки, а други 18 % – бивши такива. 15 жени над 60-годишна възраст съобщиха за доказани прешленни фрактури, а други 14 имаха преживени феморални фрактури. Антропометричните данни на участничките са представени на табл. 1.

За оценка и сравнение с пиковата костна маса ползвахме 2 референтни бази данни – предоставената от производителя американска

база данни (7) и наша собствена, разработена за целите на настоящето проучване. За здрави контроли се ползваха данните на 130 млади здрави пременопаузални жени на възраст 25-39 год. Критерии за изключване при здравите контроли бяха наличие на аменорея, на доказана остеопороза и/или предшестваща остеопорозна фрактура, данни за семейност на остеопорозата, заболявания, обуславящи вторична остеопороза и прием на медикаменти, повлияващи костната маса. Антропометричните им данни са представени в първите редове на табл. 1.

За нашето изследване приложихме двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия на лумбални прешлени и проксимален фемур в задно-предна проекция с апарат Hologic QDR 4500 A на фирма Hologic (Waltham, Massachusetts, USA) и софтуерна версия 8.26. Измерванията на КМП се извършиха съгласно препоръките на фирмата-производител и международните стандарти (7-9). Сkenoвете на участничките се подложиха на ре-анализ и тези от тях с различни артефакти или технически недостатъци отпаднаха от разглеждане. В нашето проучване ползвахме стойностите на КМП в g/cm² за L1-L4 и бедрената шийка в тесен смисъл (Femoral Neck - зона 2 на фиг. 1 вдясно), както и усреднената стойност от всички зони в проекцията на

Таблица 1. Антропометрични данни на участничките. Посочени са средните стойности и стандартните отклонения (в скоби).

Table 1. Anthropometric data of the participants. Mean values and standard deviations (in brackets) are given.

Възр. група Age group	Брой жени Number	Възраст (год) Age (yrs)	Ръст (см) Height (cm)	Тегло (kg) Weight (kg)	ИТМ (kg/m ²) BMI (kg/m ²)	Менопаузална възраст / Age at menopause (yrs)
25-39	130*	32,48 (3,90)	165,40 (7,60)	63,52 (16,20)	23,22 (5,20)	-
40-44	75**	42,52 (1,19)	164,75 (6,80)	65,52 (12,95)	24,15 (4,80)	42,02
45-49	95***	47,44 (1,50)	163,57 (5,70)	66,97 (12,70)	25,02 (4,62)	44,82
50-54	192****	52,87 (1,32)	162,80 (6,30)	67,70 (12,65)	25,54 (4,79)	47,89
55-59	178*****	57,08 (1,45)	162,74 (6,97)	64,04 (10,18)	24,18 (4,20)	48,01
60-64	167	61,90 (1,40)	162,28 (5,78)	67,98 (10,60)	25,82 (3,90)	48,08
65-69	112	66,27 (1,35)	159,30 (7,40)	68,06 (9,20)	26,82 (3,80)	49,20
70-74	71	72,30 (1,32)	159,02 (6,00)	64,60 (8,64)	25,55 (4,33)	49,70
≥ 75	50	77,00 (2,23)	157,02 (6,50)	64,12 (11,00)	26,01 (4,47)	48,99

* здрави редовно менструиращи контроли

** 8 жени са в менопауза

*** 38 жени са в менопауза

**** 144 жени са в менопауза

***** 8 жени са със запазена менструация

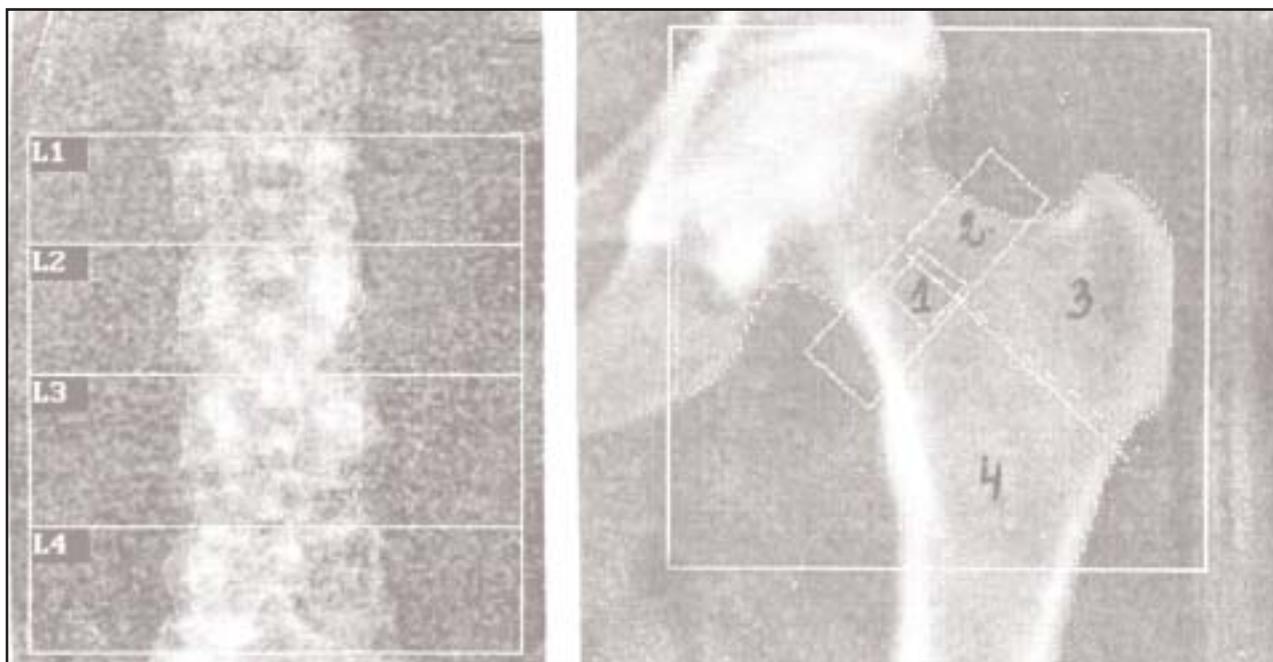
проксималния фемур – Total hip (усреднение от КМП на зони 2,3 и 4 от фиг. 1 вдясно).

Ежедневно се извършваше контрол на качеството с ползване на специален антропометричен фантом. Коефициентът на вариация, CV %, in vivo бе оценен при двукратно скениране на 20 здрави жени. Изчисленията се извършиха съгласно препоръките на Glueg и сътр. (6).

Статистическата обработка се извърши със статистически пакет StatSoft for WINDOWS версия 4,3 от 1993 год. Тя включваше проверка за нормалност на разпределението и хомогенност на дисперсиите, дисперсионен и вариационен анализ. Данните представихме в 5-годишни възрастови интервали. Статистическа достоверност се прие при $p < 0,05$.

Данните (средни стойности и стандартни отклонения) за КМП на лумбални прешлени и проксималния фемур на различните възрастови групи жени са показани на фигури 2, 3 и 4. Вижда се, че КМП на прешленни тела показва постепенен и траен спад с напредване на възрастта, докато възрастовите промени в КМП на бедрената шийка са по-постепенни и в по-късна възраст. Стойност на КМП на лумбални прешлени от $0,750 \text{ g/cm}^2$ се достига около 75-годишна възраст. Тази стойност отговаря приблизително на така наречения „фрактурен праг“.

Пиковата костна маса на лумбалните прешлени при здравите български контроли бе $1,005 \text{ g/cm}^2$ (SD $0,090 \text{ g/cm}^2$) и така с 3,83 % пониска от вложената от производителя амери-



Фигура 1. Изследвани с DXA зони на интерес. Вляво са показани лумбалните прешлени (L1-L4), а вдясно - четирите зони на проксималния фемур: 1 - зона на Ward, 2 - бедрена шийка, 3 - трохантер, 4 - интертрохантерна зона

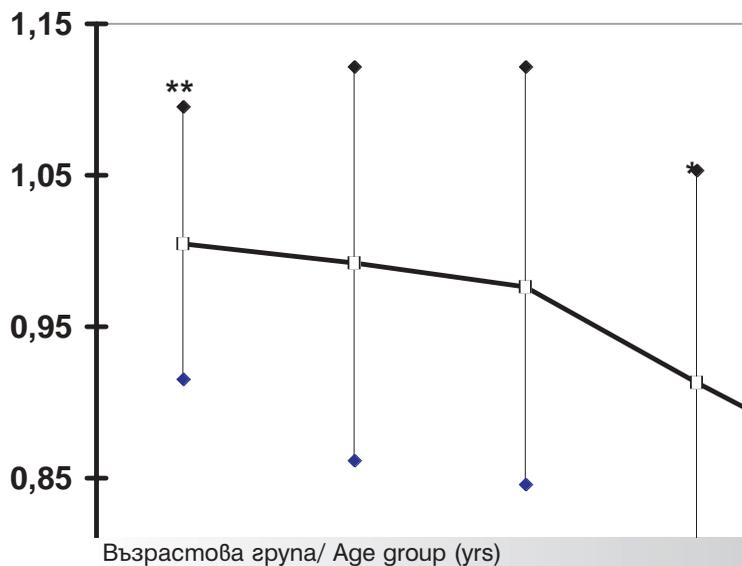
Figure 1. Regions of interest examined by DXA. On the left side lumbar spine is shown (L1-L4), and on the right side - the four regions of interest in the proximal femur: 1- Ward's region, 2 - femoral neck, 3 - Trochanter, 4 - Intertrochanter.

РЕЗУЛТАТИ

Възпроизводимостта на резултатите от скенирането с DXA за период от 1 год. даде грешка от 0,44 % in vitro, а CV % in vivo бе 1,1 % на лумбални прешлени, на тоталния фемур – 1,2 %, и на бедрена шийка – 1,4 %.

канска стойност от $1,045 \text{ g/cm}^2$ (SD $0,110 \text{ g/cm}^2$). Пиковата костна маса на проксималния фемур при българките бе $0,950 \text{ g/cm}^2$ (SD $0,110 \text{ g/cm}^2$) и малко по-висока от тази в базата данни NHANES – $0,942$ (SD $0,122 \text{ g/cm}^2$). Обратно, пиковата КМП на бедрената шийка в тесен смисъл на думата бе $0,834 \text{ g/cm}^2$ при българките –

КМП на прешленни тела
Lumbar spine BMD (g/cm²)

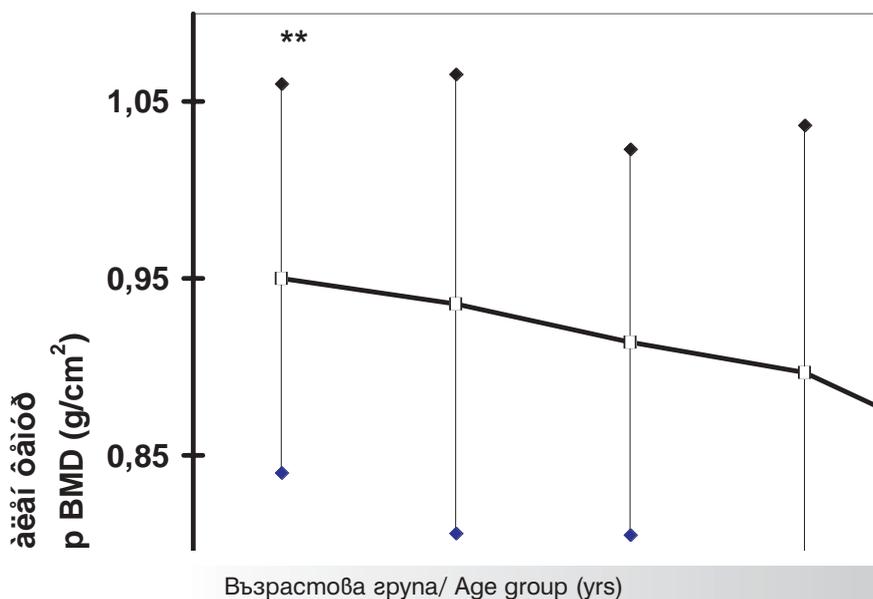


Фигура 2. Костна минерална плътност (g/cm²) на лумбални прешлени в различните възрастни групи. Представени са и стандартните отклонения (вертикални линии).

Figure 2. Bone mineral density (g/cm²) in the lumbar spine in the different age groups. Standard deviations are shown as vertical lines.

- * средната стойност на КМП е статистически значимо различна от тази на предходната възrastова група.
- * the mean BMD value is significantly different from that in the previous age group.
- ** пикова КМП (25-39 год.).
- ** peak BMD (25-39 years)

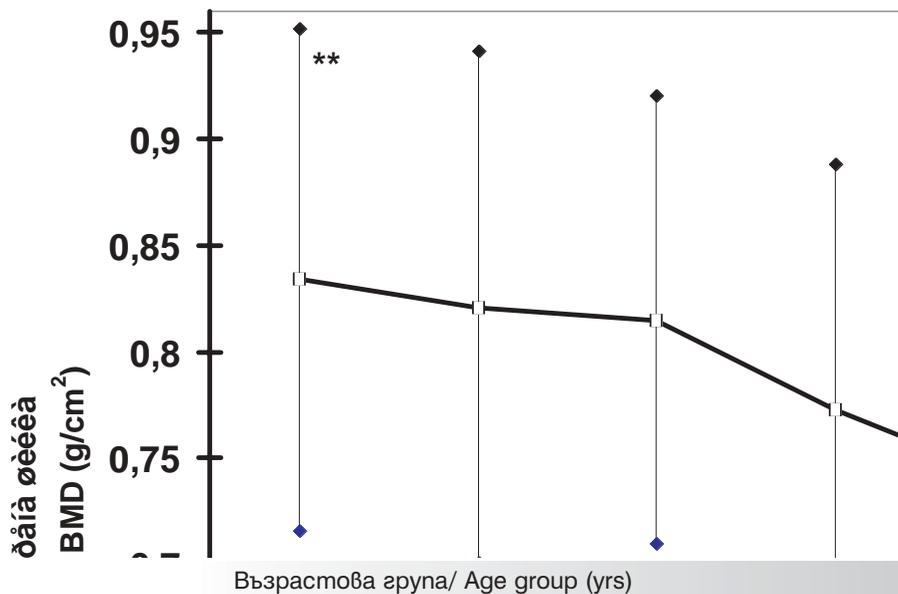
КМП проксимален фемур
Total hip BMD (g/cm²)



Фигура 3. Костна минерална плътност (g/cm²) на проксимален фемур (усреднение Total hip) в различните възрастни групи. Представени са и стандартните отклонения (вертикални линии).

Figure 3. Bone mineral density (g/cm²) in the proximal femur (mean Total hip) in the different age groups. Standard deviations are shown as vertical lines.

- * средната стойност на КМП е статистически значимо различна от тази на предходната възrastова група.
- * the mean BMD value is significantly different from that in the previous age group.
- ** пикова КМП (25-39 год.).
- ** peak BMD (25-39 years)



Фигура 4. Костна минерална плътност (g/cm²) на бедрена шийка (Femoral neck в тесен смисъл) в различните възрастови групи. Представени са и стандартните отклонения (вертикални линии).

Figure 4. Bone mineral density (g/cm²) in the Femoral neck (specific region of interest) in the different age groups. Standard deviations are shown as vertical lines.

- *средната стойност на КМП е статистически значимо различна от тази на предходната възрастова група.
- *the mean BMD value is significantly different from that in the previous age group.
- **пикова КМП (25-39 год.).
- **peak BMD (25-39 years)

малко по-ниска от вложената в апарата стойност от 0,849 g/cm². Разликите между пиковата костна маса на фемура на българките и американките не достигнаха статистическа значимост.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване генерира първите у нас данни за КМП на аксиалния скелет. Досега бяха публикувани данни само за КМП на предмишницата при голяма група българки (1,2). Разглеждането на данните (фиг. 2-4) позволява да се открие ясно добре известната тенденция за постепенен спад на КМП с възрастта, с известно усилване на костния спад в първите 5 години след настъпване на менопаузата. Този факт е залегнал в прословутата концепция на Riggs за двата вида остеопороза – тип 1 и тип 2 (16). Също така се вижда, че при изследваните жени КМП на проксималния фемур спада значително по-бавно в сравнение с тази на лумбалните прешлени. Добре известно е, че КМП на прешленните тела започва да спада сравнително рано – още в пременопаузата (15,16). От

фиг. 2 се вижда, че фрактурният праг при КМП от около 0,750 mg/cm² се достига средно за възрастта от около 75 години, докато средните стойности на КМП на проксималния фемур остават в зоната на остеопенията при всички възрастови групи (фиг. 3 и 4).

При анализа на нашите данните трябва да се има предвид, че те са получени при прегледи в болнична обстановка. Около половината от жените са били насочени за изследване от лекар основно заради наличие на болки в гръбначния стълб или по крайниците, както и поради струпване на рискови фактори или проведено вече остеодензитометрично изследване на периферно място. Това предполага, че средните стойности на КМП в общото население биха били малко по-високи. Така нашето проучване не претендира за представителност по отношение на общото женско население у нас, а показва нуждата от епидемиологично проучване, обхващащо произволно избрани лица от двата пола из цялата страна. Получените стойности за пиковата КМП при здравите контроли на въз-

раст 25-39 год. биха могли да се ползват временно като референтни при изчисляване на така наречения T-скор до провеждането на такава мащабно епидемиологично проучване.

Настоящата работа повдига и въпроса за значението на ползваната референтна база данни. В наше предишно проучване установихме, че пиковата КМП на предмишницата при здрави българки е средно със 7 % по-ниска от тази на контролната група здрави датчанки (1). След определена възраст обаче – 50 год. за датската и българската група, стойностите на КМП са много близки. Настоящото проучване предполага, че пиковата КМП на прешленни тела в контролната група здрави жени е с около 3,83 % по-ниска от тази, вложена от американския производител – Hologic. Стойностите на пиковата КМП на проксималния фемур не са еднопосочни – докато КМП на Total hip е малко по-висока от вложената в NHANES, то стойността на Femoral neck е по-ниска. Логическото обяснение за този факт би могло да бъде, че Femoral neck съдържа по-голям процент трабекуларна кост в сравнение с Total hip и така се доближава по състав и до прешленните тела. Това поставя отново въпроса за статистическата достоверност на нашата извадка и за нуждата от собствени референтни бази данни.

Наличието на собствена референтна база данни се е оказал ключов елемент при оценка на т. наречените T- и Z-скорове в специфични популации (5,11). В скорошно проучване е направено сравнение между различни популационни групи и е установено, че автоматичното прилагане на референтни стойности, изработени върху друга етническа група, води до сериозни неточности (5). Ето защо е отправен и апел за изработване на единна база данни, която да може да се ползва в широки популационни групи (13). Засега като изключително успешна в това отношение се е утвърдила американската референтна база данни за КМП на проксимален фемур – NHANES III.

Изчислението на T-скора спрямо средната стойност на КМП на млади здрави пременопаузални жени крие някои недостатъци. По същество, T-скорът представлява регресия към една средна стойност (10). От чисто статистическа гледна точка във всяка популация ще има

известен, макар и малък брой, лица, чийто стойности ще са извън границите на – 2,5 стандартни отклонения. От друга страна, изчислението на T-скора включва и средното стандартно отклонение, което може да бъде различно в зависимост от хомогенността на избраната контролна група.

В заключение, настоящето проучване е първото по рода си у нас. То дава представа за КМП на двете най-важни предилекционни за фрактури места в група жени, пожелали остеоденситометрия с DXA. Това проучване следва да се разглежда като пилотно и да стане основа за задълбочени епидемиологични проучвания и широк скрининг за остеопороза с технологията DXA.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Боянов, М., П. Попиванов. Костна минерална плътност на предмишницата у здрави жени. *Ревматология*, 6,1998, 4, 48-51.
2. Господинова, Н., Л. Коева. Скрининг за остеопороза при жени в Черноморския район. *Ревматология*, 4, 1996, 3, 10.
3. Цветкова, С., Р. Симова, И. Делов и А. Личев. Компютъртомографски проучвания върху средните стойности на минералното съдържимо на костите у българите. *Научна сесия*, МУ-Пловдив, 1992, сб. рез. 176.
4. Cooper, C. and L.J. Melton III. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: *Osteoporosis* (Eds. R. Marcus, D. Feldman and J. Kelsey). *Academic Press*, San Diego, 1996, 419-435.
5. Gurlek, A., M. Bayraktar, M. Ariyurek. Inappropriate reference range for peak bone mineral density in dual-energy X-ray absorptiometry: Implications for interpretation of T-scores. *Osteoporos. Int.*, 11, 2000, 7, 809-13.
6. Gluer, C., G. Blake, Y. Lu, et al. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos. Int.*, 5, 1995, 3, 262-270.
7. Hologic QDR 4500 A. QDR 4500 A - User's guide. *Hologic Inc.*, Waltham USA, 1996.
8. Kanis, J., P. Delmas, P. Burckhardt, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 7, 1997, 4, 390-406.
9. Leib, E.S., E.M. Lewiecki, N. Binkley, R.C. Hamdy. Official positions of the international Society for Clinical Densitometry. *J. Clin. Densitometry*, 7, 2004, 1,1-5.

10. Lenchik, L., N.B. Watts. Regression to the mean: what does it mean? Using bone density results to monitor treatment of osteoporosis. *J. Clin. Densitometry*, 4, 2001, 1, 1-4.

11. Levasseur, R., G. Guaydier-Souquieres, C. Marcelli, et al. The absorptiometry T-score: influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. *Joint Bone Spine*, 70, 2003, 4, 290-93.

12. Medicare program. Medicare coverage of and payment for bone mass measurements. *Federal Register*, 63, 1998, 121: 34320-328.

13. Miller, P.D. Controversies in bone mineral density diagnostic classifications. *Calcif. Tissue Int.*, 66, 2000, 317-9.

14. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Beale Mead, *Excerpta Medica*, Inc., New Jersey, 1998.

15. Prior, J.C., Y.M. Vigna, S.I. Barr, et al. Ovulatory premenopausal women lose cancellous spinal bone: a five-year prospective study. *Bone* 18, 1996, 3, 261-7.

16. Riggs, B.L., H.W. Wahner, L.J. Melton, et al. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before the menopause. *J. Clin. Invest.*, 77, 1986, 5, 1487-91.

17. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. In: Report of a WHO Study Group, *WHO Technical Report Series 843*, Geneva, 1994.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
МБАЛ „Александровска“ Ул. Г. Софийски 1,
София 1431 Факс: (02) 9230 779
boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Mihail Boyanov
Endocrinology Clinic Alexandrovska Hospital
1 G. Sofiiski str., Sofia 1431
Fax: (02) 9230 779 E-mail:
boyanov@sun.medun.acad.bg

Двадесет-седмично многоцентрово, проспективно, открито проучване на ефективността на репаглинд, като средство на първи избор при пациенти със захарен диабет тип 2 в Диабетичните центрове на Македония

Миленович, Т, О. Козар-Маркович, В. Перкан, Г. Весов, М. Миткова, Н. Кузиновска, Б. Алексовски, С. Макревска, М. Костождиновска, Л. Нечева, Р. Мат, Е. лимани, Ж. Ковачевска

Клиника по ендокринология, диабет и метаболитни заболявания, Медицински факултет, Скопие

20-week multicentre, prospective, open – labell study of the efficacy, safety and applicability of repaglinide as a first line therapy in treating type 2 diabetes patients in Diabetes Centres in Macedonia

Milenkovic T, Kozar-Markovic O, Percan V, Vesov G, Mitkova M, Kuzinovska N, Aleksovski B, Makrevska S, Kostojcinoska M, Neceva L, Mat R, Limani E, Kovacevska J

Medical Faculty, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic disorders, Scopje

Резюме

Целта на настоящата работа беше да се оцени ефективността и безопасността на репаглинд като средство на първи избор за лечение на нелекувани пациенти със захарен диабет тип 2, както и удовлетворението на пациентите от лечението. Беше проведено многоцентрово, проспективно, открито, рандомизирано проучване с индивидуално адаптиране на дозата. Сто

Abstract

The objective of the study was to assess the efficacy and safety of repaglinide as a first line therapy in naive type 2 diabetic patients as well as patients' satisfaction with this treatment. This was a multicentre, prospective, open-labell, randomized, dose-adjustment and maintenance study. After screening, 116 treatment-naive type 2 diabetic patients were randomized to receive

и шестнадесет нелекувани лица с диабет тип 2 бяха скринирани и рандомизирани на репаглинид. Дозата на медикамента беше индивидуално титрирана от седмица 2 до седмица 5, а в последващите 14 седмици болните получаваха достигнатата доза. На определени интервали се изследваха кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), общ холестерол и HDL/LDL фракции, триглицериди. Отбелязваха се всички нежелани събития и хипогликемични епизоди. За интервала между първата и последната визита се установи намаление на средната стойност на HbA_{1c} от 8,8% на 6,3%, а на гликемията на гладно от 9,0 на 7,0 mmol/l ($p < 0,001$). Не се установи значим ефект върху серумните липиди. Наблюдава се значимо подобрение на общото удовлетворение от лечението, измерено както чрез общия скор от WHO-DTSQ, така и чрез отделните показатели ($p < 0,001$). В заключение проучването показва, че репаглинид е безопасен и ефикасен медикамент, намаляващ кръвната захар при болни със захарен диабет тип 2.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Репаглинид, гликемия на гладно, гликиран хемоглобин, постпрандиална хипергликемия.

INTRODUCTION

Type 2 diabetes is a heterogeneous disease mainly characterized by: impaired insulin secretion and insulin resistance.

Postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes is caused by the lack of early phase insulin secretion as well as insulin resistance and is associated with hyperinsulinemia 1,2. There is substantial evidence that fasting glycaemia and postprandial glycaemia both require the same attention in optimization of the metabolic control, i.e. in view of reducing chronic diabetes complications. Numerous trials clearly indicate that postprandial glycaemia plays a major role in the development of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes^{3,4,5,6,7}.

repaglinide. In the period from week 2 to week 5, drug dose was titrated. Patients underwent 5 weeks of dose adjustment, followed by 14 weeks of dose maintenance. FBG (fasting blood glycaemia), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol, HDL/LDL fractions and triglycerides were measured at predetermined intervals.

Adverse events and hypoglycaemic episodes were recorded. From baseline to last visit, mean HbA_{1c} decreased from 8,8 to 6,3% and FBG from 9,0 to 7,0 mmol/l ($p < 0,001$). No effect on the lipid profile was demonstrated in the patients examined.

Overall diabetes treatment satisfaction, as recorded by the total score of the WHO-DTSQ, as well as all the individual satisfaction items showed highly significant improvement during the course of the study ($p < 0,001$). In conclusion: This trial demonstrated that repaglinide is a safe and efficient drug for reduction of blood glucose in type 2 diabetes patients.

KEY WORDS: Repaglinide, fasting blood glycemia, glycosylated hemoglobin, postprandial hyperglycaemia.

Therefore a new approach was needed in the treatment of type 2 diabetes, with an emphasis on lowering postprandial hyperglycaemia 8, 9. Repaglinide (NovoNormo/Novo Nordisk) belongs to the new group of oral hypoglycaemic agents known as meglitinides that exhibit impact on postprandial hyperglycaemia. Repaglinide is a derivative of benzoic acid possessing high affinity to ATP-sensitive potassium channels on the beta cells. It acts on a site other than sulphonylureas and stimulates insulin release. Repaglinide is absorbed rapidly and has a fast onset of action with a half-life of 1 hour. It is metabolised in the liver to a substance not possessing hypoglycaemic effect and is excreted via the bile. If taken in relation to a meal, it shows maximum effect on post-

prandial glycaemia. Repaglinide has been tested in healthy volunteers as well as in patients with type 2 diabetes where its effect and safety have been confirmed. Studies in patients with type 2 diabetes show that doses of 0,5 mg to 4,0 mg are effective and well tolerated 10,11,12,13.

OBJECTIVES

Primary objectives: To evaluate the efficacy and safety of repaglinide as a first line therapy in treatment naive type 2 diabetic patients.

- Efficacy was evaluated by determination of FBG (fasting blood glycaemia) at each visit in the course of the study, as well as of glycated haemoglobin HbA_{1c} (V0, V2, V3, V4, V5). Total cholesterol, HDL/LDL fractions and triglycerides were measured at the beginning (V0) and at the end of the study (V5).

- Safety was evaluated during the entire trial period by recording hypoglycemic symptoms and episodes of severe hypoglycemia, along with adverse events and serious adverse events. ALAT was also measured at V0, V2, V3, V4 and V5.

Secondary objective: To evaluate the patients' satisfaction with repaglinide treatment by analyzing the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) at V4 and V5.

TRIAL DESIGN AND METHODS

This multi-center, prospective, open-label 20-week study has been carried out in 10 diabetes centers in Macedonia. After the initial screening period of 6 ± 2 days, 116 treatment-naive type 2 diabetic patients were included in the study and started repaglinide treatment.

Study inclusion criteria were: type 2 diabetes mellitus diagnosed according to WHO classification, treatment-naive patients, age over 40 years, need for initiating treatment with OHA (oral hypoglycemic agent), ability to adhere to the protocol and informed consent signed by the subject prior to any trial-related activities

Study exclusion criteria were: liver disease, current liver dysfunction or severe impairment within the past year, cholestasis or biliary disease within the last 3 months, decompensated heart failure (III or IV grade according to NYHA), unstable angina pectoris, recent myocardial infarction (within last

12 months), severe arterial hypertension (systolic blood pressure > 200 mmHg and/or diastolic blood pressure > 100 mmHg), presence of late diabetes complications, use of systemic corticosteroids or other agents affecting the glycaemic homeostasis, pregnancy or intention to become pregnant, breast-feeding, inadequate contraceptive measures, narcotics or alcohol abuse, use of any trial drug or participation in other clinical trial within past 90 days, allergy to trial drug or related drugs.

Study withdrawal criteria: were pregnancy or intention to become pregnant, significantly elevated liver ALAT (> 2 -times the upper limit value), worsening of glycaemic control estimated by elevation of (HbA_{1c} by more than 1,5% since Visit 1, initiation of treatment with systemic glucocorticoids or other drugs interfering with glycaemic control, participation in any other clinical trial.

In the period from week 2 to week 5, drug dose was titrated as judged by the investigator, starting with a dose of 0,5 mg prior to every main meal in order to achieve fasting glycaemia below 7,8 mmol/l. Titration was even prolonged, if no acceptable fasting glycaemia has been achieved during the official titration period and the maximum daily dose of up to 16 mg was used, if deemed necessary. Patients continued the treatment with titrated dose for the following 4 months.

DRUG TREATMENT AND EVALUATION

Repaglinide was administered orally in doses of 0,5, 1,0, 2,0 and 4,0 mg. The drug was taken preprandially, before the three main meals. Adverse events (AE) were defined as events that occurred prior to treatment start, but deteriorated during the treatment, or that AE occurred during the treatment or 7 days after the trial completion. Serious adverse events were defined as any treatment-related or non-treatment-related events, resulting in serious hazard for the patient's health, death, life-threatening experience, persistent disability or in-patient hospitalization.

Hypoglycaemic symptoms had to be reported even if hypoglycemia was not confirmed by blood glucose measurement. Hypoglycaemic episodes were classified as hypoglycaemic symp-

toms or major hypoglycaemia, requiring third party help. Patients were asked to enter every hypoglycaemic episode in the diary.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics was expressed as median and range. Wilcoxon test was used for comparison of differences among group measurements of the parameters examined, before and during the treatment. Statistical results were obtained using SPSS for Windows, Version 10.

RESULTS

116 treatment-naive, type 2 diabetic patients were included in the study. Their characteristics are given in Table 1. Sixteen of them were withdrawn from the study due to the following reasons: inefficient therapy associated with increase of HbA_{1c} (1,9%, and 2,5%, respectively) in 2 patients; increase of ALAT as a result of cholelithiasis in 1 patient, and the 13 remaining patients refused to continue their participation in the trial. At the time of trial completion, 100 patients remained to be evaluated.

Таблица 1. Изходни показатели

Table 1. Baseline characteristics

Parameters Показател	Value Стойност
Age (years)/Възраст	53 (40-77)
Gender (M/F) (%) / Пол	51/49
BMI (kg/m ²) / УТМ	28,75(22-41)
History of diabetes (years) Давност на диабета	2(0-10)
Fasting glycaemia (mmol/l) Гликемия на гладно	9,0 (4,4-17,1)
HbA _{1c} (%)	8,8 (7,5-15,7)
Data denotes %, median and range Стойностите са в %, среден и граници	

Levels of glycated haemoglobin HbA_{1c}, measured at V0, V2-V5 demonstrated a statistically significant decrease in comparison to baseline values prior to repaglinide treatment. (Table 2).

Table 2. HbA_{1c} (%) values during trial

Fasting glycaemia measured at all visits demonstrated a significant decrease (Table 3).

Table 3. Fasting blood glucose (FBG) (mmol/l)

Кръвна захар на гладно

Results following determination of lipid profile (Table 4) at baseline and at trial completion have not demonstrated any statistically significant difference

Table 4. Lipid profile (mmol/l)

Липиден профил

Minor, but statistically significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (Table 5) was observed from T1 to V5 in comparison to V1, i.e. 140/90 to 130/85

Table 5. Arterial blood pressure (mmHg)

Артериално кръвно налягане

Minor, but statistically significant decrease in Body Mass Index (Table 6) was observed in V7 in compared to baseline.

Table 6. Body Mass Index (kg/m²)

Таблица 2. Стойности на HbA_{1c} (%) по време на проучването и промяна между визитите

Table 2. HbA_{1c} (%) values during trial and correlation between Visits

Visit Визита	Median Средна стойност
V0	8,8(7,5-15,7)
V2	8,1 (6,0-12,9)
V3	7,2(5,7-10,7)
V4	6,7(5,0-11,0)
V5	6,3 (4,4-9,4)

	HbA _{1c} V2/V0	HbA _{1c} V3/V0	HbA _{1c} V4/V0	HbA _{1c} V5/V0
Z	-7,931	-8,371	-8,624	-8,636
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 3. Кръвна захар на гладно по време на проучването

Table 3. Fasting blood glucose (FBG) (mmol/l) values during trial and correlation between Visits

Visit Визита	Median Средна стойност
V0	9,0(4,4-17,1)
V1	9,0(5,5-18,7)
T1	7,7(4,7-13,7)
V2	7,2(3,8-12,3)
V3	7,1 (3,7-12,1)
V4	7,2 (4,8-14,6)
V5	7,0 (4,8-14,9)

During the entire trial period only three cases of hypoglycemic symptoms in three patients were reported. No episodes of major hypoglycaemia occurred.

No alterations in liver ALAT were observed during the trial, except in one patient with diagnosed obstructive syndrome (Cholelithiasis obstructiva). That patient was withdrawn from the trial. Serious adverse event was reported in two patients (Colon cancer in both patients). These patients remained in the trial.

In our trial, WHO-DTSQ has shown to have satisfactory internal consistency as measured by the cronbach alpha coefficient (cronbach alpha = 0,89). We compared treatment satisfaction scores

	FBGV1/V0	FBGT1/V0	FBGV2/V0	FBGV3/V0	FBGV4/V0	FBGV5/V0
Z	-1,326	-6,378	-7,504	-7,527	-7,180	-7,603
p	0,185	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 4. Липиден профил

Table 4. Lipid profile (mmol/l) values during trial and correlation between Visits

TRIG-V1	TRIG-V5	CHOL-V1	CHOL-V5
Med 1,7 (0,3-10,2)	1,6 (0,6-7,4)	6,0 (2,8-20,5)	6,1 (3,4-10,4)
p = 0,249 n.s.		p = 0,385 n.s.	
HDL-V1	HDL-V5	LDL-V1	LDL-V5
Med 1,0 (0,5-2,2)	1,1(0,6-2,1)	3,9 (1,3-7,6)	4,1 (1,9-8,7)
p = 0,651 n.s.		p = 0,331 n.s.	

at baseline and at final visit, using non-parametric statistics. Overall diabetes treatment satisfaction, as recorded by the total score of the WHO-DTSQ, as well as all the individual satisfaction items, all showed highly significant improvement during the course of the trial ($p < 0,001$). In addition, both self-reported frequency of hyperglycemia ($p = 0,001$) and hypoglycemia ($p = 0,0252$) decreased significantly during the course of the study.

DISCUSSION

Repaglinide has been studied in different clinical studies. In short-term placebo-controlled trials, HbA_{1c} was reduced from 8,5 % to 7,8 % from baseline and from 9,3 % to 7,8 % compared to placebo after 12 weeks¹⁴. In treatment-naive diabetic patients, repaglinide resulted in a 30 % decrease in HbA_{1c} from 6,98 % to 4,87 % compared to placebo. There was a significant decrease in fasting and postprandial glucose levels, with no increase in

Таблица 5. Артериално налягане по време на проучването и промяна при визитите

Table 5. Arterial blood pressure (mmHg) values during trial and correlation between Visits

Visit	(Systolic) Median	Diastolic (Median)
Визита	Средно Систолно	Средно Диастолно
V0	140(100-200)	90(60-115)
V1	140(110-180)	90(60-110)
T1	140(110-180)	85(60-110)
V2	140(110-180)	85(70-105)
V3	140(110-190)	85(70-115)
V4	135(110-190)	85(60-110)
V5	130(100-195)	85(70-110)

	TASV1/V0	TAST1/V0	TASV2/V0	TASV3/V0	TASV4/V0	TASV5/V0
Z	-0,558	-2,335	-1,990	-2,605	-2,882	-2,642
p	0,577	0,020	0,047	0,009	0,004	0,008

	TASV1/V0	TAST1/V0	TASV2/V0	TASV3/V0	TASV4/V0	TASV5/V0
Z	-1,140	-2,652	-2,853	-1,746	-3,436	-2,982
p	0,254	0,008	0,004	0,081	0,001	0,003

fasting plasma insulin levels 15. In treatment-naive type 2 diabetic patients, repaglinide therapy resulted in a decrease in HbA_{1c} from 9,4 % to 7,6% within the first 3 months, an effect that was maintained over the entire 14-month study period¹⁶. Repaglinide has been shown to be safe and efficient in placebo-controlled trials, and provided glycaemic control that was at least as affective as currently available sulfonylureas. As it is taken only at mealtime, repaglinide provides flexibility in dosing that may also improve patient's compliance, while minimizing the risk of significant hypoglycaemia. Pooled patient data have shown that the risk of severe hypoglycaemia is reduced by 60 % when repaglinide is used in preference to sulphonylurea, even when food intake and dosing intervals were controlled accordingly. There is also evidence that the blood glucose threshold at which symptoms of hypoglycaemia are perceived by patients may be better preserved during treatment with repaglinide than with sulphonylureas. Studies examining flexible prandial dosing with repaglinide have shown that good glycaemic control and a low risk of hypoglycaemia are achievable

goals that are independent of the meal pattern chosen by the patients 17.

Our trial was designed to assess the efficacy and safety of repaglinide as a first line therapy in type 2 diabetic patients. Results demonstrated significant decrease in HbA_{1c} and in fasting blood glucose. This reduction was achieved following 3-4 weeks of repaglinide treatment and was maintained until the completion of the 20-week trial. Schwartz et al. demonstrated that maximal effects of repaglinide treatment were even achieved within one week after initiation of therapy, with a reduction in mean 24-hour serum glucose of 17-

Таблица 6. Индекс на телесна маса по време на проучването и промяна при визитите

Table 6. Body Mass Index (kg/m²) values during trial and correlation between Visits

Visit	Body Mass Index	BMI7 - BMI1
V0	28.75(22-41)	Z -6.226
V7	28(21.5-38.5)	p < 0,001

29% over 4 weeks as the dose rises from 0,5 mg to 4 mg¹⁸. In our patients, no effect on lipid profile was demonstrated. However, a significant decrease in blood pressure, in spite of unaltered antihypertensive therapy, has been observed. This finding could be explained with a significant decrease in BMI at the end of the study, compared to baseline. Moreover, in our trial the favourable safety profile of repaglinide was once again confirmed and in line with previous research 19. Repaglinide treatment satisfaction by the patients was significantly improved.

In conclusion, 19 weeks of repaglinide treatment significantly improved glycaemic control and proved to be a safe drug to use in type 2 diabetic patients.

ACKNOWLEDGMENT

This Multicenter Study was performed with Technical and financial support from NovoNordisk Representative Office, Skopje Macedonia

КНИГОПИС/REFERENCES

1. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 519-522.
2. Davies MJ, Rayman G, Grenfell A, et al. Lost of the first phase insulin response to intravenous glucose in subjects with persistent impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1994; 11: 432-6.
3. Mykkanen L, Laakso M, Penttila I, Pyorala K. Asymptomatic hyperglycemia and cardiovascular risk factor in the elderly. *Atherosclerosis* 1991; 88: 153-161.
4. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38: 585-591.
5. Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K. Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in the elderly. *Diabetes Care* 1992; 15: 1020-1030.
6. Hanefeld M, Schmechel H, Julius U, et al and the DIS Group. Five-year incidence of coronary heart disease related to major risk factors and metabolic control in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes. The Diabetes Intervention Study (DIS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1: 135-140.
7. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 3): S50-S56.
8. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 11-15.
9. Landgraf R, Frank M, Bauer C, Dieken ML. Prandial glucose regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with Type 2 diabetes. *Intnl J Obes* 2000; 24 (Suppl 3): S38-S44.
10. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345-351.
11. Oliver S and Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral anti-diabetic agent for patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl.1): A320.
12. Marbury TC and Hatorp V. Pharmacokinetics of repaglinide after single and multidoses in patients with renal impairment compared with normal healthy volunteers. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl.1): A357.
13. Hatorp V and Haug-Pihale G. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *Diabetologia* 1998; 41 (Suppl.1) A: 236.
14. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al.: A randomised placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
15. Van Gaal LF, Van Acker KL, Damsbo P, et al.: Metabolic effects of repaglinide, a new oral hypoglycaemic agent in therapy-naive Type 2 diabetics. *Diabetologia* 1998; 38 (Suppl. 1): A75.
16. Marbury TC and Strange P: Multicenter, randomised comparison of the therapeutic effects of long-term use of repaglinide with glyburide in Type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47(Suppl. 1): A75.
17. Moses R, et al.: A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2000 Dec;1(7): 1455-67.
18. Schwartz SL, Goldberg RB and Strange P: Repaglinide in Type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose response study. *Diabetes* 1998; 47(Suppl. 1): A98.
19. Jovanovic L, Dailey G, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000 Jan;40(1): 49-57.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Milenkovic Tatjana MD PhD,
Assistant Professor of Internal Medicine, Medical
Faculty, Clinic of Endocrinology, Diabetes and
Metabolic disorders, Vodnjanska
17, 1000 Skopje Macedonia. E-mail:
tamil@freemail.org.mk

Честота на острите усложнения на захарния диабет за тригодишен период преди и след въвеждане на здравната реформа в България

Малина. Петкова*, Анжелика Велкова**, Гинка Раянова*, Беатриче Панчева*

*Клиника по ендокринология, ВМИ, Плевен

**Катедра социална медицина и здравен мениджмънт, ВМИ, Плевен

Effect of the health reform on the frequency of acute complications in patients with diabetes mellitus

Malina Petkova*, Angelika Velkova**, Ginka Rajanova*, Beatrice Pancheva*

*Clinic of Endocrinology, Medical Institute, Pleven

** Department of Social Medicine and Health Management, Pleven

Резюме

Острите усложнения на захарния диабет (ЗД) са живото-застрашаващи състояния, чието лечение има висока цена. Целта на настоящето проучване е да се изследва честотата на острите диабетни усложнения: диабетна кетоацидоза (ДКА), хиперосмоларно некетогенно състояние (ХНКС) и хипогликемична кома (ХК) за период от 3 години преди и 3 години след въвеждане на здравната реформа в България.

Използвани са данни от историите на заболяванията на всички пациенти, постъпили в Клиника по ендокринология, ВМИ, Плевен с диагноза „захарен диабет“ за периодите 01. 07. 1997 – 30. 06. 2000 г. и 01. 07. 2000 – 30. 06. 2003 г. Статистическата обработка на данните е извършена с компютърна програма за биостатистически анализ SPSS.

Abstract

Aim of the study was to assess the effect of the health reform on the frequency of acute complications in patients with diabetes mellitus (DM): diabetic ketoacidosis (DKA), hyperosmolar non-ketogenic state (HNKS), and hypoglycemic coma (HC).

Material and methods: The data of the patients admitted in the Clinic of Endocrinology, Pleven for the 2 periods: between 01. 07. 1997 and 01. 07. 2000 (Period 1) and between 02. 07. 2000 and 01. 07. 2003 (Period 2) were compared. Data were statistically analyzed by SPSS biostatistical analyses.

Results: During the first period 83,6 % of the patients were with Type 1 DM and 16,4 % with Type 2; during the period after the reform 67,3 % were with Type 1 and 32,7 % with Type 2. The

През първия период в клиниката са лекувани 1652 пациенти със захарен диабет, разпределени според диагнозата както следва: с Тип 1 ЗД са били 83,6 % от пациентите, а с Тип 2 ЗД - 16,4 %. През втория период общият брой на пациентите със ЗД е бил 1193, разпределени според типа съответно: 67,3 % и 32,7 %. Общият брой остри усложнения за периода, предхождащ здравната реформа е 55, от тях: 48 случая с ДКА, 1 случай с ХНКС и 6 случая с ХК. За периода след въвеждане на реформата общият брой на усложненията е 110, разпределени както следва: ДКА-98 случая; ХНКС-2 случая; ХК-10 случая. Честотата на острите диабетни усложнения за първия период е 3,33/100 хоспитализирани диабетно болни, а през втория период нараства статистически значимо и възлиза на 9,22/100.

Най-честата причина за възникване на усложненията и през двата периода е остро вирусно заболяване (25,5 % и 28,2 % респективно), а в 10% от случаите се касае за ново-диагностициран ЗД.

Данните от проучването показват повишаване на острите усложнения на заболяването през периода след въвеждане на здравната реформа. Като вероятни причини могат да се посочат ограничения достъп на пациентите до специалист-ендокринолог и свързаното с това неадекватно обучение на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: здравна реформа, захарен диабет, остри усложнения

Диабетна кетоацидоза (ДКА), хиперосмоларно некетогенно състояние (ХНКС) и хипогликемична кома (ХК) са живота-застрашаващи метаболитни разстройства на захарния диабет. Честотата на спешните състояния, свързани с диабета – тежки хипергликемия и хипогликемия възлиза на 3,1 % в проучване, проведено в Германия (6) Повече от 100 000 пациенти годишно се хоспитализират по повод ДКА в САЩ (11) като цената на болничното лечение годишно възлиза на 500,000 пациенто-дни (2).

number of the acute complications for the first period were 55 cases, distributed as following: DKA- 48 cases, HNKS-1 case and HC-6 cases. For the second period the acute complications were 110, distributed as following: DKA-98 cases, HNKS-2 case and HC-10 cases. Statistically significant difference was found between the mean age of the patients for the period 1 and 2: 37,01±1,99 yrs vs 43,58±1,63 yrs respectively (p = 0,016). The rate of acute complications for the first period was 3,33/100 hospitalized patients vs 9,22/100 hospitalized patients for the second period.

There were no statistically significant differences between the patients of the periods, concerning: sex, education, social status, living area, duration of the disease.

The most common conditions leading to the acute complications were acute viral infection (25,5 % and 28,2 % for the period 1 and 2 respectively). Ten % of the cases from the two periods were with newly diagnosed DM.

Conclusion: The results show an increased number of acute complications during the period after implementation of the health reform. The possible explanation may be the limited contact between the patients and the endocrinologists, and inadequate patients' education.

KEY WORDS: health reform, diabetes mellitus, acute complications

Maclsaac и съавтори (12) установяват ХНКС при 15 % от пациентите, хоспитализирани по повод спешно състояние, свързано със захарен диабет при висока смъртност (17%). Честотата на хипогликемичните състояния, изискващи хоспитализация възлиза на 1.23 /100 човеко-години за пациентите, лекувани със сулфонилурейни медикаменти и на 2,7/100 човеко-години при тези, лекувани с инсулин (15). С въвеждането на реформата в извънболничната здравна помощ в България от 01. 07. 2000 г.,

медицинското обслужване и наблюдение на пациентите със захарен диабет, което до този момент се реализираше от специалисти-ендокринолози, беше поето от общопрактикуващи лекари. Редица данни, обаче сочат, че заместването на специализираната с неспециализирана здравна грижа влошава състоянието и крайния изход при пациенти с остри състояния (17).

Greenfield и съавтори (3) отбелязват значителна разлика в здравния резултат при пациенти с Тип 2 захарен диабет, наблюдавани съответно от интернист, фамилен лекар и ендокринолог. Продължителността на болничния престой при пациенти със захарен диабет, които се лекуват от ендокринолог е с 56 % по-кратък в сравнение с този при пациенти, лекувани от общопрактикуващ лекар (10).

Цел на настоящето ретроспективно проучване е да се изследва честотата на остри усложнения на захарния диабет: диабетна кетоацидоза (ДКА), хиперосмоларно некетогенно състояние (ХНКС) и хипогликемична кома (ХК) за период от три години преди и три години след въвеждане на здравната реформа в България.

Материали и методи

За да се идентифицират случаите, хоспитализирани с остри усложнения на захарния диабет, бяха обработени данните от историите на заболяването на всички пациенти, хоспитализирани в Клиника по ендокринология, МБАЛ, гр. Плевен с диагноза „Захарен диабет“ в периода 01. 07. 1997 – 30. 06. 2000 г. (период 1) и 01. 07. 2000 – 30. 06. 2003 г. (период 2). Многопрофилната болница за активно лечение в Плевен има 995 легла и обслужва район с 319 000 души население.

Като източник на данни са използвани само историите на заболяванията на пациентите, съхранявани в болничния архив. За да се избегне допускането на грешки при извличане на данните, то се извършва от диабетна обучаваща медицинска сестра, която не е информирана за целта на изследването. Достоверността на данните се проверява от независим изследовател, който не принадлежи към персонала на Клиниката по ендокринология.

Анализирани са данните от историите на заболяването само на пациенти, изписани с диагноза: ДКА, ХНКС или ХК. Първоначално пациентите са идентифицирани на базата на диагноза със съответния код (ICD code 250) от International Classification of Diseases, 9th Revision, поставена като окончателна при изписването. Не е правен опит от изследователите да внасят корекции при липсваща или неправилно кодирана диагноза.

Обработени са данни, описващи демографските и някои социални характеристики на пациентите – пол, възраст, местоживееене, образование, социален статус. Анализирани са предполагаемите причини, довели до съответното остро усложнение, крайния изход от състоянието, придружаващи заболявания, както и това дали пациентът провежда самоконтрол на гликемията.

Използвани са: параметрични (Student`s t test), не-параметрични (median test и Pearson's c 2-test) анализи за откриване на разлики в демографските и другите изследвани параметри при пациентите от двата периода. Стойност на $p = 0,05$ е взета за сигнификантна.

Епидемиологичният анализ е направен чрез сравняване честотата на възникване на усложненията през двата периода и изчисляване на относителния риск. Използвани са статистически програмни пакети SPSS for Windows и EpiInfo 8.0.

Резултати

За период 1 са обработени данните от историите на заболяването на 1652 пациенти, хоспитализирани с диагноза „Захарен диабет“ в Клиника по ендокринология. От тях 55 пациенти са имали едно от горепосочените остри усложнения на заболяването. През период 2 общият брой хоспитализирани пациенти със същата диагноза е 1193, като при 110 от тях поводът за хоспитализация е бил остро усложнение. И през двата периода по-висок е бил броят на пациентите с остри усложнения, които живеят в градовете: 37 болни за първия и 81 болни за втория период. Останалите пациенти с остри усложнения са селски жители: 18 болни и 29 болни за първия и втори период съответно. Не се установява статистически значима разлика

между двата периода по отношение на местоживеенето на пациентите.

Характеристиката на пациентите с остри усложнения от двата периода е показана на Табл. 1

Установява се статистически значима разлика между пациентите от двата периода по отношение на възрастта като последната е по-голяма при пациентите от период 2 ($P = 0,016$). Не се намира статистически достоверна разлика между пациентите в двата периода, касаеща пола и продължителността на заболяването.

Подробното разпределение на пациентите по продължителност на заболяването е представено на табл. 2.

Максималната продължителност на заболяването е 30 години при пациенти от първия период и 37 години при тези от период 2. И през двата периода, най-висока честота на острите усложнения се наблюдава при пациентите с давност на заболяването от 6 до 10 години.

Разпределението на пациентите въз основа на социалният им статус е показан на Табл. 3. Докато през първия период честотата на острите

Таблица 1. Характеристика на пациентите с остри усложнения от двата периода
Table 1. Characteristics of the patients with acute complications in the two periods

Параметър Parameter	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2	P стойност value
Брой пациенти No of patients	55	110	
Пол (м/ж) Sex (m/f)	27/28	48/62	0,50
Средна възраст (години) Avg. age (yrs)	37,01 ± 1,63	43,58 ± 1,99	0,016
Средна давност на заболяването (години) Avg. duration of diabetes (yrs)	10,12 ± 1,00	9,1 ± 0,62	0,36

Таблица 2. Разпределение на пациентите от двата периода по давност на заболяването
Table 2. Distribution of the patients according to the duration of the disease

Давност Duration	Период 1 Period 1		Период 2 Period 2	
	брой (n) number	отн. дял (%) per cent	брой (n) number	отн. дял (%) per cent
Новооткрит Newly diagnosed	6	10,9 %	11	10,0%
1-5 години/yrs	11	20,0 %	22	20,0
6-10 години/yrs	13	23,6 %	37	33,6 %
11-15 години/yrs	12	21,8 %	23	20,9 %
16-20 години/yrs	8	14,6 %	11	10,0 %
> 20 години/yrs	5	9,1 %	6	5,5 %

Таблица 3. Разпределение на пациентите в зависимост от социаления статус
Table 3. Distribution of the patients according to their social status

Social status	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2
Безработен Unemployed	34,5%	21,8%
Работник Worker	14,5%	17,3%
Служител Employee	18,2%	20,9%
Ученик Student	1,8%	2,7%
Пенсионер Pensioner	14,5%	27,3%
Пенсионер по болест Disabled pensioner	16,4%	10,0%

усложнения е най-висока сред пациентите, които не работят, то през втория период тя е най-висока сред пациентите-пенсионери. Не се наблюдава статистически значима разлика при разпределението на пациентите от двата периода по отношение на техния социален статус ($p = 0,26$)

На фиг. 1 и фиг. 2 е демонстрирано разпределението на пациентите в съответствие тяхното образование.

Най-често се диагностицира остро усложнение на заболяването сред пациентите със средно образование и през двата периода без да има статистически достоверна разлика между периодите ($p = 0,96$).



Фигура 1. Разпределение на пациентите от период 1 по образование
Figure 1. Distribution of the patients according to education

Фигура 2. Разпределение на пациентите от период 2 по образование
Figure 2. Distribution of the patients according to education



На Табл. 4. е показано разпределението на пациентите по тип захарен диабет и вида на остро усложнение. И през двата периода най-голям брой остри усложнения се срещат сред пациентите с Тип 1 захарен диабет като най-честото усложнение е ДКА, последвано от ХК. Не се установява статистически достоверна разлика между период 1 и 2 по отношение на показателите, включени в Табл. 4. ($p > 0,05$).

Таблица 4. Разпределението на пациентите по тип захарен диабет и вида на остро усложнение.

Table 4. Distribution of the patients according to the type of disease and acute complication

Показател Parameter	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2
Тип 1 Захарен диабет Type 1 Diabetes mellitus	46	74
-ДКА ДКА	41	66
-ХК НС	5	7
-ХНКС ННКС	0	1
Тип 2 Захарен диабет Type 2 Diabetes Mellitus	9	36
-ДКА ДКА	7	32
-ХК НС	1	3
-ХНКС ННКС	1	1

Заболяването се демонстрира с ДКА при 5 пациенти с новооткрит захарен диабет през първия и при 10 такива пациенти през втория период, като разликата между двата периода не е статистически значима.

Най-честата причина, довела до появата на усложнението е предхождаща остра вирусна инфекция при пациентите и от двата анализирани периода: при 38,2 % от болните през първия и при 40,9 % през втория период. При 25,5 % от пациентите от първия и при 28,2 % от пациентите през втория период не може да се установи съответната причина (Табл. 5). Не се намира статистически значима разлика между

пациентите от двата периода по отношение причината за възникване на остро усложнение.

Таблица 5. Разпределение на пациентите от двата периода според причината за възникване на остро усложнение

Table 5. Distribution of the patients according to the cause of acute complication

Причина	Период 1 Period 1	Период 2 Period 2
Остра вирусна инфекция Acute viral infections	21	45
Заболявания на дихателната система Respiratory diseases	4	7
Заболявания на храносмилателната система Gastro-intestinal diseases	5	8
Нефрологични заболявания Nephrologic diseases	1	2
Бременност и гинекологични заболявания Pregnancy and gynecologic diseases	1	6
Диетични грешки Dietetic mistakes	7	6
Други Other	2	5
Неизвестна причина Unknown	14	31

Повечето от пациентите са провеждали самоконтрол на гликемията в домашни условия преди възникване на остро състояние: 79,6 % от пациентите от първия период и 80% от тези от втория период.

Остро усложнение е имало летален изход при двама (3,6 %) от пациентите от първия период и при един (0,9 %) от втория. При останалите пациенти не са настъпили други допълнителни усложнения.

Честотата на острите усложнения през първия период е 3,33 на 100 хоспитализирани пациенти със захарен диабет, а през втория -

9,22 /100. Относителният риск за поява на остри усложнения на захарния диабет през втория период е 2,62 или вероятността един пациент със захарен диабет да е хоспитализиран по повод остро усложнение е 2,62 пъти по-голяма през втория, в сравнение с първия период [RR = 2,62; 95 % CI (1,91-3,59)], като разликата е статистически достоверна.

Обсъждане

Със стартирането на здравната реформа в доболничната помощ в България на 01. 07. 2000 год., в здравеопазната система настъпиха редица промени. Оценката на тези промени по отношение качеството и цената на здравните услуги би помогнала при вземането на правилни решения за подобряване на здравните грижи в страната.

Ние установихме статистически значимо нарастване честотата на острите усложнения на захарния диабет като причина за хоспитализация след въвеждането на здравната реформа. Нашата оценка е количествена и обхваща само острите усложнения за два тригодишни периода сред пациентите, лекувани в една индивидуална болница, която обслужва както градско, така селско население. По всяка вероятност подобни са данните и на останалите болнични заведения в страната.

В други проучвания е оценен ефекта на децентрализирането на здравната помощ върху качеството на грижата за диабетно-болните и хроничните усложнения на захарния диабет за период от една година преди и след реформата, като се отбелязва повишаване честотата на диабетната ретинопатия през втория период (16).

През периода след въвеждане на здравната реформа броят на хоспитализираните в Клиниката пациенти със захарен диабет е с 27,8 % по-нисък в сравнение с предхождащия период. Анализът на данните показва, че това е за сметка на първите 6 месеца след стартиране на реформата (01.07.2000-01.01.2001 г.) когато броят на хоспитализираните пациенти е с 35,6% по-малък в сравнение с този на хоспитализираните през последните 6 месеца преди въвеждане на

здравната реформа (01.01.2000-01.07.2000). Едновременно с това се установява повишаване броя на острите усложнения на захарния диабет. Като причина за това могат да се посочат неясните и нерагламентирани правила за насочване и приемане на пациентите в лечебните заведения непосредствено след старта на реформата. Предимно пациенти с остри усложнения са били хоспитализирани поради неотложността на тяхното състояние.

При направения сравнителен анализ на данните, характеризиращи пациентите от двата периода ние не намерихме статистически значими разлики, освен по-голямата възраст на пациентите от период 2. Това показва, че през втория период сред пациентите не са настъпили други промени, освен промяната в здравното обслужване, които биха обяснили констатираното повишение в честотата на острите усложнения.

В нашето проучване не се сравнява качеството на грижата за болните със захарен диабет, оказвана от общопрактикуващ лекар и ендокринолог, но данните от други студии показват разлика в знанията, терапевтичния подход, и крайния изход за пациентите между посочените здравни специалисти (5).

Оценката на Tuttleman и сътрудници за отношението на общопрактикуващите лекари към препоръките за оптимален гликемичен контрол при пациенти с Тип 1 захарен диабет показва, че лекарите или не познават добре тези препоръки или ако ги познават – не ги прилагат на практика (18). За общопрактикуващите лекари, третирането на пациентите със захарен диабет се оказва най-трудно в сравнение с 5 други хронични заболявания, сред които исхемична болест на сърцето и сърдечна недостатъчност (9). Хоспитализацията на пациентите със захарен диабет е по-продължителна и по-скъпоструваща в сравнение с пациенти в подобно състояние, но нестрадащи от диабет (4). Участието на специалист-ендокринолог в лечението на пациентите с диабет в извънболничната и болнична помощ ограничава броя на хоспитализациите по повод остри усложнения на заболяването, намалява болничния престой и болничните разходи, подобрява крайния изход от състоянието (8, 13, 14).

Пациентите, включени в нашето проучване са лекувани само от специалисти-ендокринологи по време на болничния престой, поради което не е правен анализ на показателите, касаещи клиничната дейност по време на лечение-то им в Клиниката.

Добре известно е, че адекватното обучение на пациентите с диабет може да намали честотата на тежките хипогликемии и диабетните хипергликемични коми с 80 % (1). В България през 1997 г. бяха разкрити 48 центрове за обучение на пациенти с диабет и беше въведена структурирана унифицирана програма (7). В тези центрове работеха обучени диабетни екипи, ръководени от ендокринологи. Центровете за обучение прекратиха своята дейност заедно с децентрализирането на здравеопазването. Общопрактикуващите лекари не са подготвени да провеждат адекватно обучение на пациентите със захарен диабет, което е една от предполагаемите причини за повишената честота на острите усложнения на заболяването след стартиране на промените в здравната система.

Въпреки, че и през двата изследвани периода голяма част от пациентите провеждат самоконтрол, той не е достатъчно ефективен, за да предпази пациентите от възникване на остри усложнения. Причина за това са малкият брой тест-ленти които се реимбурсират напълно от здравно-осигурителната система (150 броя/година) и неадекватната реакция на пациента в отговор на данните от проведения самоконтрол.

Заедно с настъпилите промени в здравната система се наблюдават значителни промени в индивидуалния стил на живот на пациентите в България, които допълнително биха допринесли за влошаване на здравното състояние на пациентите: високото ниво на безработица, невъзможността за заплащане на здравно-осигурителните вноски и снабдяването с лекарства, проблемите с изхранването на пациентите и техните семейства.

Независимо, че данните от това проучване касаят само острите усложнения на захарния диабет те са важни за оценка както на качеството на здравната грижа за пациентите, така и на показателя цена-ефект на проведената рефор-

ма. За да се сравни ефективността на специализираната и неспециализирана здравна грижа за пациентите със захарен диабет по отношение на острите и хронични усложнения на заболяването е необходимо провеждането на проспективни контролирани проучвания.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Assal, J-P. Diabetes and the educational challenge. In: „Lowering the price of ignorance“, *International Diabetes Federation*, 1997, 14-16.
2. Graves, E.J., B.S. Gillum. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1995:National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13 (no. 133), 1997.
3. Greenfield, S., W. Rogers, M. Mangolich, M.R. Carney et al. Outcomes of patients with hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus treated by different systems and specialties: results of the Medical Outcomes Study. *JAMA*, 274, 1995, 1436-1444.
4. Harris, M. I. Diabetes-related hospitalization and utilization. In: diabetes in America. 2nd ed. Aubert RE, Geiss LS, Ballard DJ, Cocanougher B, Herman WH, Eds. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995, 553-569 (DHHSpubl.no. 95-1468).
5. Ho, M., M. Marger, J. Beart, I.Hip, P. Shekelle. Is the quality of diabetes care better in a diabetic clinic or in a general medicine clinic? *Diabetes care*, 20, 1997, 472-475.
6. Hostein, A., A. Paschake, M.Y. Vogel, E. H. Egberts. *Acta Anaesthesiol Scand*. 47, 2003, 5, 610-5.
7. Koev, D., P. Koslovski, T. Tankova, G. Dakovska, V. Christov, G. Sheinkova, M. Petkova, N. Veleva, O. Manolova et. al. Education and outcome data tools to improve diabetes care in Bulgaria. *International Diabetes Monitor - Special issue*, 1999, 17-20.)
8. Koprowski, J., Z. Pretto, L. Poretsky. Effects of an intervention by diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes care*, 20, 1997, 1553-1555.
9. Larme, A. C., J. A. Pugh. Attitudes of primary care providers toward diabetes barriers to guideline implementation. *Diabetes care*, 21, 1998, 1391-1396.
10. Levetan C. S., J. R. Salas, I. F. Willets, B. Zumoff. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med*, 99, 1995, 22-28.
11. Levetan, C. S., M. D. Passaro, K.A. Jablonski, R.E. Ratner. Effect of physician specialty on outcomes in diabetes ketoacidosis. *Diabetes Care*, 22, 1999, 11, 1790-5.
12. Maclsaac, R. J., L.Y. Lee, K.J. McNeil, C. Tsalamandris, G. Jerums. Influence of age on the presentation and outcome of acidosis and hyperosmolar diabetes emergencies. *Intern Med J*. 32, 2002, 8, 379-85.

13. Malmberg, K., for the DIGAMI (Diabetes Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) study group: Prospective randomized study of intensive treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BJM*, 314, 1997, 1512-1515.

14. Mesotten, D., G. Van den Berghe. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs*, 63 (7) 2003, 625-636.

15. Morley J.E. and H. Xiao. In: "Manual of Endocrinology and Metabolism" Eds. N. Lavin, *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia, 2002, 681.

16. Schiel, R., U.A. Muler, H. Sprot et al. The JEVIN trial: A population-based survey on the quality of diabetes care in Germany: 1994/1995 compared to 1989/1990, *Diabetologia*, 40, 1997, 1350-1357.

17. Thiemann, D.R., J. Coresh, W.J. Oetgen, N.R. Powe. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med*, 340, 1999, 1640-1648.

18. Tuttleman, M, L. Lipsett, M. I. Harris. Attitudes and behaviors of primary care physicians regarding tight control of blood glucose in IDDM patients. *Diabetes care* 15, 1993, 765-772.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Малина Петкова
Клиника по Ендокринология МБАЛ
Ул. „Георги Кочев“ 8 5800 Плевен
E-mail: ina_petkov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. prof. Malina Petkova
Clinic of Endocrinology 8 Georgi Kochev St
MHAT-Pleven 5800 Pleven
E-mail: ina_petkov@hotmail.com

Честота и клиничко – морфологични характеристики на тиреоидния карцином във Варненски регион през периода 1987–2002 година

Р. Ненков¹, Р. Радев¹, Я. Кузманов¹, С. Корновски¹,
С. Кузманов¹, К. Христозов², И. Красналиев³

Клиника по гръдна хирургия¹, Клиника по ендокринология²,
Център по клинична патология³, МУ – Варна

Incidence, clinical and morphological features of thyroid carcinoma for the period 1987–2002 in Varna region

R. Nenkov¹, R. Radev¹, J. Kuzmanov¹, S. Kornovsky¹,
S. Kuzmanov¹, K. Christosov², I. Krasnaliev³

Clinic of Thoracic Surgery¹, Clinic of Endocrinology², Clinic of Pathomorphology³, Medical University, Varna, Bulgaria

Резюме

Цел: Да се проучат тенденциите в честота и клиничко-морфологичните характеристики на тиреоидния карцином сред оперираните в клиниката пациенти през последните 16 години.

Материал и методи: За периода 1987–2002г. в клиниката са оперирани 1625 болни с възли в щитовидната жлеза. При 134 болни – 109 жени (81,34 %) и 25 мъже (18,66 %) е установен карцином на щитовидната жлеза. Диагнозата е поставена след физикално и ултразвуково изследване, с ТАБ на тиреоидните възли, подозрителни за карцином, интраоперативен гефрир и следоперативно хистологично изследване.

Резултати: Съотнесена към общия брой оперирани с възли в щитовидната жлеза, честотата на оперираните с тиреоиден карцином болни бележи значително нарастване: през 1990–1991г. – 12,3 %, през 2001–15,97 %, 2002г. – 22 %, при стойности в началото на изследвания

Abstract

Aim: To study the tendencies in the incidence, clinical and morphological features as well as their significance for the therapeutic decision making in the surgical treatment of the disease carcinoma among the operated patients in our clinic in the last 16 years.

Materials and Methods: 134 patients – 109 (81,34 %) females and 25 (18,66 % males) with thyroid carcinoma underwent surgery in our institution for the period 1987–2002. The diagnosis was based on physical and ultrasound examination of the thyroid gland with FNA cytology of the suspicious lesions, CT of the neck, intraoperative frozen section and postoperative histological examination.

Results: The incidence of thyroid carcinoma, expressed as a part of the total count operated patients with nodular thyroid disease has markedly increased in 1990–1991 to 12,3 %, in

период от 5,2 %. Папиларен карцином е установен при 107(79,85 %) болни, в 67(87,01 %) от случаите-през последните 5 години. Карцином с размер под 1см е установен в 33 от случаите, от които 45,4% – в последните две години на проучения период. Мултифокалност на карцинома е установена в 13 от пациентите, при 84,6 % от тях, също в последните две години. Тиреоидит на Хашимото в съчетание с карцином на щитовидната жлеза е установен при 26 от болните, съответно при 57,7 % – в последните две години.

Заклучение: Наблюдава се значително нарастване броя на болните, оперирани в клиниката по повод на тиреоиден карцином и техният относителен дял спрямо болните с щитовидни възли. По-подчертано преобладават случаите с диференциран папиларен карцином. Нараства честотата на непалпиращ се карцином (под 1 см), случаите с мултифокален характер на неоплазмата, както и протеклите в съчетание с тиреоидит на Хашимото. Посочените тенденции потвърждават необходимостта от своевременно морфологично уточняване и хирургическо лечение при болните с щитовидни възли.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидни възли, карцином на щитовидната жлеза, хирургическо лечение.

След 1992 година се появиха голям брой публикации за повишаване честотата на карцинома на щитовидната жлеза не само в Русия, Украйна и Беларусия, но и в редица страни в Европа и САЩ (2,5,8,9,10,11). През 1996г. Мангано (5) съобщи за нарастване на честотата на тиреоидния карцином в щатите Кънектикът, Айова и Юта за периода 1990 - 94г (4-7г. след аварията в Чернобил), както при деца, така и при възрастни.

По степен на радиоактивно замърсяване на терена, България се нареди на осмо място сред засегнатите страни (1). Същевременно, по данни на експертни комисии към ООН, страната се оказва на първо място по погълната доза

2001 to 15,97 % and in 2002 to 22 % with initial mean values of 5,2 % for the first years of the studied period. Papillary carcinoma was found in 107(79,85%) patients, in 67(87,01%) of them in the last 5 years. Unpalpable thyroid carcinomas (under 1 cm in size) were detected in 33 (24,6 %) cases, in 15(11,9 %) of which – in the last two years of the observed period. Multifocality of the neoplasm was found in 13(9,7 %) patients, 11(84,61 %) of them also in the last two years. Hashimoto thyroiditis in coincidence with thyroid cancer was diagnosed in 26 (19,4 %) patients, respectively 15 (57,6 %) for the last two years.

Conclusion: A significant annual increase in the total number of patients operated for thyroid cancer is observed for the last decade. Significant predomination of differentiated papillary carcinoma is also found. Some forms (unpalpable microcarcinomas and multifocal cancers), typically observed in populations after low dose radiation as well as thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis became more frequent, markedly in the last two years. Thus, earlier and more aggressive attempts for morphological verification and surgical treatment of even small nodular lesions in the thyroid gland are justified.

KEY WORDS: thyroid carcinoma, thyroid nodules, surgical treatment

¹³¹I от щитовидната жлеза (1). Радиационният фон за Варненски регион по данни на Отдел по Радиационна хигиена, ХЕИ – Варна за периода от 02.05. 1986г. /02 часа/ до 10.05. 1986 година, показва значителен ръст на радиоактивното замърсяване при преминаване на радиоактивния облак от аварията над региона фиг. 1. Измерените стойности на радиационния фон през този период са най-високите за страната (1).

Шестнадесет години след аварията в Чернобил, проблемът за влиянието и върху честотата, клинично-морфологичните особености и терапевтичното поведение при тиреоидния карцином запазва актуалността си.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

За периода 1987-2002 година, в клиниката по Гръдна хирургия- МУ - Варна, са оперирани 1625 болни с тиреоидни възли, на възраст от 17 до 75 г.; средна възраст 52,3г. От тях 1500 (92,3%) са жени и 125 (7,7 %) – мъже. Броят на оперираните болни, разпределени по години за изследвания период, както и разпределението им по пол са представени на фиг. 2. Аналогично, на фиг. 3 е представено разпределението по години и пол на оперираните болни с хистологично установен карцином на щитовидната жлеза.

Предоперативната диагноза и индикациите за оперативно лечение са уточнени след физикално, ултразвуково и хормонално изследване при всички болни. При всеки от оперираните са установени ехографски данни за наличие на поне един възел в щитовидната жлеза. Функционалното изследване на щитовидната жлеза установява еутиреоидно състояние при 1550 (95,4 %) болни, хипертиреоидизъм – при 52 (3,2 %) пациенти и хипотиреоидизъм – при 22 (1,4%) от оперираните.

Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на възел в щитовидната жлеза е извършена преди хоспитализацията при 350 (21,5 %) от болните поради съмнение за тиреоиден карцином. Цитологичното изследване е потвърдило наличието на тиреоиден карцином при 28 болни (8 %). Петнадесет (4,3 %) от изследваните са с фалшиво положителен резултат, 10 (2,9 %) – с фалшиво негативен резултат а при останалите 297 (84,8%), цитологичният резултат е бенигнен.

КТ на шийна област и горен медиастинум е осъществена след хоспитализацията при 75 (4,6 %) болни, поради изразен компресивен синдром, ретростернално разположение на жлезата или съмнение за локално авансирал тиреоиден карцином.

Сцинтиграфия на щитовидната жлеза е извършена при 24 (1,5 %) болни с токсичен аденом. Ларинготрахеоскопия и езофагоскопия с биопсия е извършена при 8 (0,5 %) от болните, поради клинични, ехографски и КТ данни за екстратиреоидно разпространение в аеродигестивния тракт.

Интраоперативен гефрир и следоперативно

хистологично изследване е извършено при всички пациенти.

РЕЗУЛТАТИ

Карцином на щитовидната жлеза е установен при 134 болни, съставляващи 8,25 % от оперираните с възли в щитовидната жлеза за целия проучван период. От тях 109 (81,3 %) са жени и 25 (18,7%) мъже.

Разпределението на пациентите с тиреоиден карцином по възрастови групи е както следва: 65 болни под 45години -19 (33,3 %), за първите единадесет години от периода и 46 (59,7%) – за последните 5 години; 69 болни над 45 годишна възраст – съответно 38 (66,7 %) в първите 11 години и 31 (40,3 %) пациенти – през последните 5 години.

Съотношението на оперираните болни с тиреоиден карцином спрямо общия брой на пациентите с възли в щитовидната жлеза, оперирани по години е представено на фиг. 4. За последните пет години относителният дял на карциномно болните е средно 11,8 % от оперираните пациенти с щитовидни възли.

Карцином с големина под 1см е установен при 33 (24,63 %) от болните, като по-вече от половината – 60,61% от случаите са от последните пет години. Нито един от случаите не е диагностициран предоперативно.

При 13 (9,7 %) от болните с щитовиден карцином е установен мултифокален растеж, като по-голямата част – 92,31% от случаите са от последните пет години на проучвания период.

Обемът на извършената оперативна интервенция е представен на таблица 1. При 54 (40,3%) пациенти е извършена истмектомия с лобектомия и субтотална резекция на контралатералния дял, като по-голямата част от тях - 57,4 % са оперирани през периода 1987-97 година. През проучвания период са извършени 54 тиреоидектомии. Делът на тиреоидектомиите е нарастнал през последните пет години спрямо периода 1987-97 година – след 1998г. са извършени 74,1% от общия им брой. Тиреоидектомия с атипична шийна дисекция поради установени метастази в шийните лимфни възли е извършена при 18 болни, като 66,6 % от тях са през последните пет години. Операцията е завършила само с биопсия за хистологична вери-

фикация при 8 от случаите, като в два от тях се е наложило извършването на трахеостомия по витални индикации за осигуряване на проходими дихателни пътища.

Разпределение на болните в зависимост от хистологичния вариант на карцинома на щитовидната жлеза е представено на таблица 2.

Съчетание на тиреоиден карцином с тиреоидит на Хашимото е установен при 26(19,4%) болни, като 76,92 % от случаите са през последните пет години.

ОБСЪЖДАНЕ

От 1950 г. йонизиращата радиация е безспорно доказан фактор на околната среда, водещ до тиреоиден карцином (3). Последният се проявява от 5 до 20 години след облъчване в

шийната област. След 26. 04. 1986г., радиоактивно беше замърсена повече от 2/3 от територията на Европа (7), части от Азия, Африка и Северна Америка.(фиг. 5)

Според Паршков (8) най-висок риск от тъканно увреждане на щитовидната жлеза от йодните радиоизотопи се наблюдава в периодите на интензивно функциониране на тиреоидеята: при новородени, в пред- и пубертетна възраст, периода на лактация. В периодите на повишена тиреоидна активност нараства и честотата на изява, както и клиничната прогресия на тиреоидния карцином. При радиационно индуцирания тиреоиден карцином папиларният вариант надвишава 95 % от всички установени морфологични форми на заболяването (6,8,10).

В първите години от проучвания период честотата на тиреоидния карцином сред опери-

Таблица 1. Обем на извършената оперативна интервенция при карцином на щитовидната жлеза

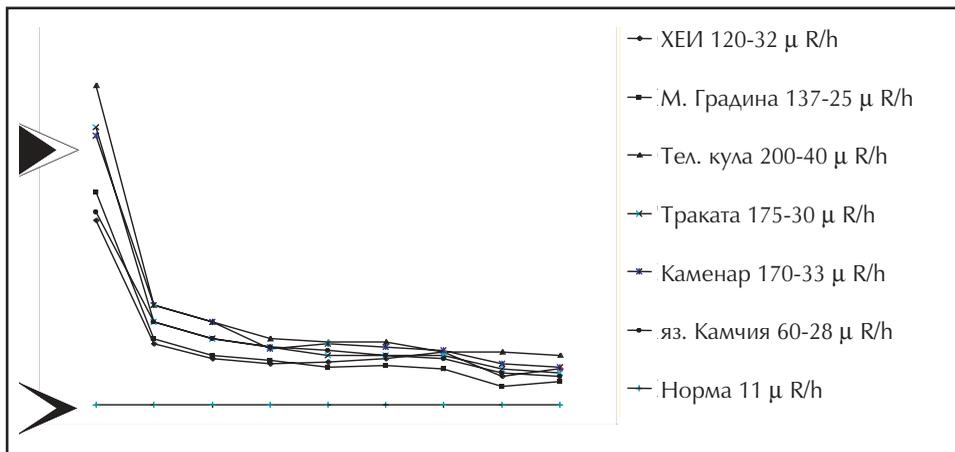
Table 1. Extent of thyroid resection in patients with thyroid carcinoma

ОПЕРАЦИЯ	1987-1997г	1998 -2002г	1987- 2002г.
Истмектомия с лобектомия и субтотална резекция Isthmectomy with lobectomy and subtotal resection	31 (54,38 %)	23 (29,87 %)	54 (40,29 %)
Тиреоидектомия Thyroidectomy	14 (24,56 %)	40 (51,94 %)	54 (40,29 %)
Тиреоидектомия с атипична шийна дисекция Thyroidectomy with neck lymph node dissection	6 (10,52 %)	12 (5,58 %)	18 (13,43 %)
Биопсия Biopsy	6 (10,52 %)	2 (2,59 %)	8 (5,97 %)

Таблица 2. Разпределение на болните в зависимост от хистологичния вариант на тиреоидния карцином

Table 2. The distribution of patients, depending on the histological type of thyroid carcinoma

Хистологичен вариант Histology	1987-1997г	1998-2002г	1987-2002г
Папиларен Papillary	40 (70,17 %)	67 (87,01 %)	107 (79,85 %)
Фоликуларен Follicular	13 (22,81 %)	9 (11,69 %)	22 (16,42 %)
Медуларен Medullary	2 (3,51 %)	1 (1,3 %)	3 (2,24 %)
Недиференциран Undifferentiated	2 (3,51 %)	0	2 (1,49 %)

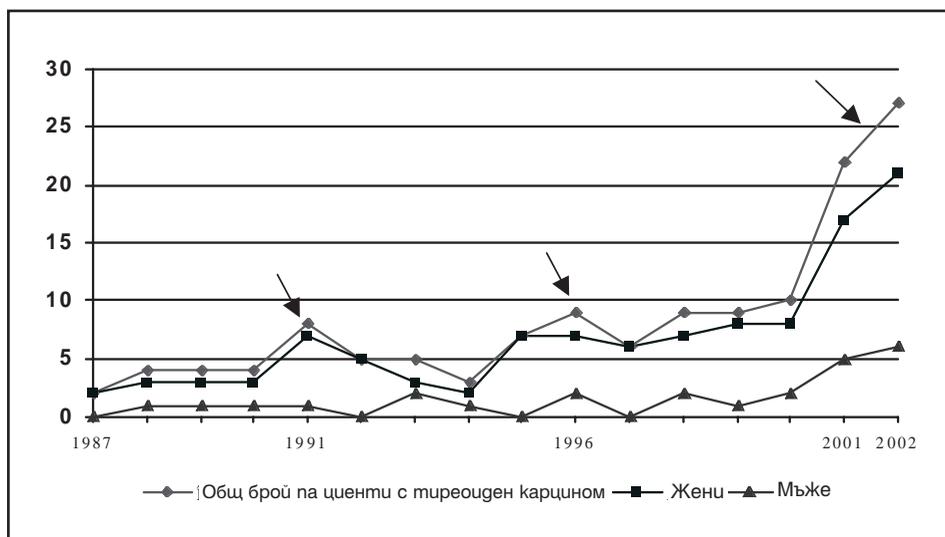
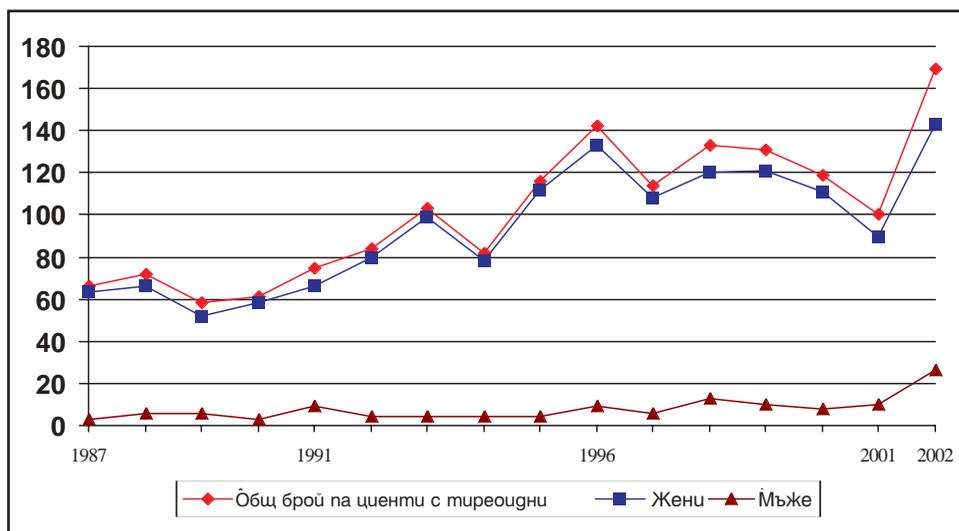


Фигура 1. Радиационен фон за Варненски регион по данни на Отдел по Радиационна хигиена, ХЕИ - Варна за периода от 2.05. (02 ч.) до 10.05. 1986г.

Figure 1. Radiation data for Varna region from Radiation Hygiene Department, HEI, Varna in the period 2. 05.(02 hour a.m.) to 10. 05. 1986year.

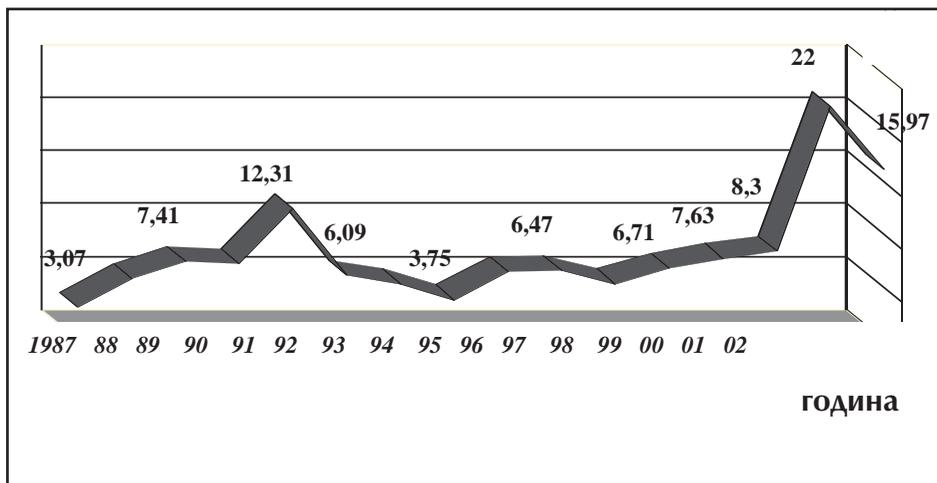
Фигура 2. Разпределение на оперираните болни с тиреоидни възли по години и пол

Figure 1. Distribution by years of surgical treatment and sex of the patients with thyroid nodules



Фигура 3. Разпределение на болните с карцином на щитовидната жлеза по години и пол

Figure 3. Distribution of the patients with thyroid carcinoma by age and sex



Фигура 4. Съотношение на оперираните болни с карцином на щитовидната жлеза към болните с щитовидни възли

Figure 3. Patients, operated on with thyroid cancer as a part of all surgically treated patients with nodular thyroid disease

раните за възловидна патология е 3 до 5,5%, като в следващите години тя нараства и бележи пикове през 1991, 1996 и 2001-2002 години - съответно 5, 10 и 16 години след аварията в Чернобил, като достига до 22% през 2001г. фиг. 3. Подобни тенденции в честотата на карцинома на щитовидната жлеза са безспорно мултифакторно обусловени. Повишеното внимание в ендокринологичната мрежа за своевременно диагностициране на заболяването, подобрената диагностика, разширените индикации за оперативно лечение респ. по-високата оперативна активност биха обяснили тенденцията към нарастване честотата на тиреоидния карцином. Ретроспективният анализ на прилагания диагностичен алгоритъм в клиниката обаче през последните десет години не показва съществени изменения. Не са настъпили съществени промени и в индикациите за оперативно лечение. Кривата на разпределението по години на оперираните с тиреоиден карцином фиг. 3, не показва пропорционална зависимост с броя на общо оперираните болни с тиреоидни възли през същите години. Интерес представлява и фактът, че подобни, статистически значими пикообразни колебания в честотата на карциномана щитовидната жлеза са наблюдавани на 5-та и 10-та години след масивно освобождаване на радиоактивен J-¹³¹ при атмосферни ядрени опити в щата Невада (5). Достоверно нараства

не на честотата на тиреоидния карцином е наблюдавано при жителите на Маршалските острови 5 и 10 години след наземни ядрени опити в региона (4). Макар и по-късно започнали, системните изследвания на оцелелите от Хиросима и Нагасаки показват втори пик в честотата на карцинома на щитовидната жлеза – с около 13 годишен латентен период. Аналогични наблюдения се публикуват за различни региони по света (5) и през последните десет години. Mangano (1996г.) установява подобно нарастване в честота на карцинома на щитовидната жлеза за щатите Кънектикът, Айова и Юта в погоре цитираното проучване (5). Появи се терминът „следчернобилски скок“ (5) в заболяемостта от тиреоиден карцином.

Анализът на разпределението по хистологичен вариант на тиреоидния карцином показва ясна тенденция за нарастване честотата на папиларния карцином – 87,01% през последните пет години табл. 2, (разпределение, характерно за радиационно индуцирания карцином на щитовидната жлеза). Възрастовото разпределение показва изместване на заболяемостта от тиреоиден карцином към младата и средна възраст. Засегнати са предимно жени, които са били в подрастваща, пубертетна възраст или в период на лактация през 1986г. Това корелира с проучванията на редица автори изследващи честотата и хистологичните особености на ти-

реоидния карцином в районите, засегнати при аварията в Чернобил. (2,8,10) В същото време е налице трайна тенденция за намаляване на относителния дял на фоликуларния, медуларния и недиференцирания карцином таблица 2.

Честотата на непалпабилните карциноми с размер под 1cm е 24,63% , като 60,61% от случаите са установени през последните пет години, при това, в недоминантни тиреоидни възли. Това също корелира със съобщенията, описващи спецификата на радиационния карцином на щитовидната жлеза (6,8).

Въз основа на клинични наблюдения от последните години потвърждаваме становището, че възловидната форма на тиреоидит на Хашимото, със своите специфични клинично-морфологични особености подлежи на системно проследяване. Установяването на тиреоидни възли и разграничаването им от псевдовъзлестни структури при тези болни е показание за оперативно лечение. Тиреоиден карцином в съчетание с тиреоидит на Хашимото установихме при 19,4% от болните, като 76,92% от случаите са през последните пет години. При тези болни наблюдавахме случаи, в които едва хистологичното изследване установява тиреоиден карцином, неподозирани при ехографското изследване, нито по време на оперативната интервенция.

Мултифокален растеж на карцинома на щитовидната жлеза се установява в нашия ма-

териал с честота 9,7%, като 92,31% от случаите са от последните пет години. Често, едва при извършването на щателни срези на препарата интраоперативно се установяват единични или множествени възли в контралатералния дял с големина от 2 до 8мм. Това наложи тактиката по отношение обема на тиреоидната резекция да бъде отново преразгледана. При интраоперативно установен папиларен карцином с големина под 1cm, липса на мултифокалност и шийни метастази считаме за оправдано извършването на органосъхраняваща тиреоидна резекция. В останалите случаи, извършването на тиреоидектомия с последваща целотелесна скениграфия и ¹³¹I терапия при показания, считаме за най-оптималния и радикален метод за лечение на тиреоидния карцином, позволяващ периодично проследяване чрез изследването на серумен тиреоглобулин и целотелесно скениране с ¹³¹I .

В заключение, нашите наблюдения показват отчетлива и устойчива тенденция за нарастване относителния дял на тиреоидния карцином сред оперираните в клиниката болни с възли в щитовидната жлеза, особено през последните пет години. Нараства честотата на папиларния вариант на карцинома на щитовидната жлеза, в т.ч. на случаите с мултифокалност и с размери под 1 cm. Наблюдаваме нарастване на случаите с тиреоиден карцином сред групата под 45 години.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ангелов В., Низамска М. „ Радиационна защита“ - част първа, *Военно издателство* 1992г.
2. Buldakov LA, Gus'kova AK, 15 years after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, *Radiats Biol Radioecol*; 42(2):228-33 2002
3. Duffy BJ, Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10: 1296-1308
4. Gilbert ES, Land CE, Simon SL. Health effects from fallout. *Health Phys.* 2002 May;82(5):726-35
5. Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev.* 1996 Feb;5(1):75-81.

6. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA; Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):2015-7.

7. O'Hare NJ, Murphy D, Malone JF. Thyroid dosimetry in Europe following the Chernobyl accident. *Br J Radiol.* 2000 Jun;73(870):636-40.

8. Parshkov E.M. Pathogenesis of radiation-induced thyroid cancer in children affected as a result of the Chernobyl accident. *International Journal of Radiation Medicine* 1999, 3-4 (3-4): 35-43

9. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jul;2(7):543-9. Review.

10. Zafra Anta MA, Amor Cabrera MA, Diaz Mier F, Camara Morano C. Health effects of the Chernobyl disaster. Fifteen years afterwards *An Esp Pediatr.* 2002 Apr;56(4):324-33.

11. Zelicoff AP, Pezzullo JC. Thyroid cancer 15 years after Chernobyl *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1946-7

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанас Ангелов
I-ва Кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“
Ул. „Хр. Смирненски“ 1 9010 Варна
e-mail:atanas_angelov2000@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

e-mail:atanas_angelov2000@yahoo.com

СЪОБЩЕНИЯ/ IN TIMES

ВАЖНО!

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

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

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

Случай със синдром на Cushing при момче с надбъбречен карцином

А. Куртев, В. Деспотова*, Т. Сечанов**, И. Пунчев**

Университетска детска болница-СБАЛ, Катедра по детски болести, МУ, София; МБАЛ Пловдив*; СБАЛЕНГ, София**

A Case of Cushing's syndrome in a boy with adrenocortical carcinoma

A. Kurtev, V. Despotova*, T. Sechanov**, I. Punchev**

University Pediatric Hospital, Chair of Pediatrics, MU, Sofia; MBAL Plovdiv*; SBALENG, Sofia**

Резюме

Представяме 17 г. и 9 мес. момче с клиника на хиперкортицизъм, при което въз основа на клинични, биохимични и хормонални изследвания и образна техника-ехография, КАТ и ЯМР, е поставена диагноза тумор на надбъбрека. Диагнозата карцином е установена хистологично след оперативна интервенция. Генетичната предиспозиция към надбъбречнокоровия карцином и драматичната еволюция определят преживяемостта и лошата прогноза на заболяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Cushing, надбъбречен карцином, хиперкортицизъм.

Abstract

A 17 years 9 months old boy with a clinical picture of hypercortisolism is described, in whom adrenal tumor was determined by clinical, biochemical and hormonal investigations and imaging methods: adrenal ultrasonography, CT and MRI. The diagnosis adrenocortical carcinoma was established histologically after surgery. Genetic predisposition and dramatical evolution of adrenocortical carcinoma determine the survival and the poor prognosis of the disease.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, adrenal carcinoma, hypercortisolismus.

УВОД

Надбъбречната хиперфункция е рядко състояние в детската възраст и етиологично може да се раздели на две категории: АСТН-зависима и АСТН-независима. От АСТН-зависимите форми най-честа при възрастни е болестта на Cushing – 60-80% от всички случаи (3). Във възрастта между 11 и 15 години тя представлява 2/3 от случаите на адrenaлна хиперфункция (6).

Описание на случая:

Представяме, М.П.Г., 17г. и 9 мес., хоспитализиран на 26. 07. 2004 в Клиника по ендокринология, диабет и генетика, СБАЛДБ. От около година е с инцидентно повишени, а през последната седмица с трайно високи стойности на артериалното налягане до 145/80. От март 2004 г. е с единични активни стрии по корема, които бързо се увеличават. През последните 1-2 месеца кожата се мраморира със синкав отенък; косата изсветлява, оредява, става тънка с по-бавен растеж. Периодически има тежест в орбитите; появяват се мускулна слабост и уморяемост. От 6 месеца е с бъбречни колики, нефролитиаза. Редуцира теглото си с 22 кг за 8 месеца. Майката е с гуша в пубертетна възраст, лекувана за тахикардия с пропранолол; с тромбоза на вените; брат на 16 години с аутоимунен тиреоидит в еутиреоидно състояние. От 5 до 13 годишна възраст пациентът е лекуван за ТВС на трахеобронхиалните лимфни възли.

При приемането момчето е в задоволително общо състояние, с фациес луната, мраморирана кожа с акне по лицето и тялото; пигментни петна до 4 мм по шията, гърба и горни крайници; петехии и суфузии по крайниците; виолетови стрии аксиларно, лумбално, по корема, и крайниците с ширина над 1 см и дължина 10-15 см. Косата е рядка, тънка и суха. Теглото и ръстът му са 74,9 кг и 73,8 см, SDSръста = +0,5; BMI = 23,3 (норма за възрастта BMI до 29,5 = 95-ти перцентил); торакална кифоза, тънки долни крайници без туловищно затлъстяване, нормален белодробен статус; ритмична, брадикардична сърдечна дейност 50-60 уд./мин., екстрасистоли 6-8/мин.; АН – 150/95. Черният дроб е на 0,5-1 см. с меко-еластична консистенция, неболезнен. Налице е пубисно и аксиларно окосмяване, съответни за възрастта.

Изследвания: Нв- 13,9; еритро.- 3,81; Хт- 35,6; левк.- 8,8; СУЕ-4 мм; урина – б.о.; Урея- 3,5mmol/l / 2,5-7,5/; АСАТ-21 U/L /до 38 /; АЛАТ- 26 U/L /до 40/; ГГТП-35 U/L / 11-50 /; АФ-187 U/L /98-279 /; калций – 2,21 mmol/l / 2,2-2,7/; йонизиран калций-1,17 mmol/l/1,3-1,51/; фосфор- 1,04 mmol/l /0,81-1,55/; магнезий-1,07mmol/l /0,66-1,03/; калий-3,5 mmol/l / 3,5-5,8/; хлор-105 mmol/l / 98-110/; натрий - 145 mmol/l/135-155/; холестерол-5,38 mmol/l / <5,17/; триглицериди- 0,99 mmol/l /0,68 - 2,15/; КАС – б.о. Кръвна захар на гладно-5,6 mmol/l; 2 часа след храна-6,1 mmol/l; приети течности за 24 часа-4500 мл.; отделени течности за 24 часа-4990 мл.; Зимнички-1007-1015; Отклоненията в хормоналния статус са показани на табл. 1.

Кардиологичен статус – ритмична сърдечна дейност; брадикардия -49 уд./мин.; тонове ясни, липсват шумове; АН-130/90. ЕКГ-проводни нарушения-WPW синдром без пристъпна тахикардия; екстрасистолите са вероятно в рамките на електролитен дисбаланс; Холтер-ЕКГ изследване-пreeкситационен синдром без пристъпи на тахикардия. Синусова брадикардия. Незначима надкамерна екстрасистолна аритмия не налагаща лечение.

Неврологичен статус – нормален.

Рентгенография на китка – костната възраст отговаря на 18 години календарна. Рентгенография на гръбначен стълб (профил) – нискостепенна остеопороза; предно снишено прешленно тяло на Т8 при запазена ширина на дискалните пространства; подчертана торакална кифоза.

Очни дъна и периметри – б.о.; очно налягане – дясно око - 20; ляво око - 23.

УЗД-гесен надбъбрек – силно увеличени размери (до 8 см), нарушена структура и наличие на калцификати, с триъгълна форма най-вероятно е Ту формация; ляв надбъбрек – не се визуализира ясно; окръглена формация с непра-вилна форма (нарушена структура) Тумор? Бъбреци-двустрани литиаза (чашкова), без хидронефроза, със запазени размери. Черен дроб-повишена ехогенност, хомогенна структура.

ЯМР на хипоталамо-хипофизарна система- не показва патологични промени.

Таблица 1. Стойности на изследваните хормони.

Table 1. Values of the examined hormones.

Време Time	8 часа 8 hours	12 часа 12 hours	20 часа 20 hours
Кортизол (nmol/l) Cortisol	↑1057(н.171-536)	↑1055 (н.171-536)	↑1017 (н.64-327)
АСТН (pg/ml)	10 (н. 0- 46)		
DHEA-s (ng/ml)	↑27,14 (3,61-15)		
Тестостерон (nmol/l) Testosterone	19,64 (9,9-27,8)		
Свободен кортизол в 24 ч. урина (nmol/24h) Free cortisol in 24h urine	↑ 1900.5 nmol/24h (н. 100 - 379)		
17 КС в 24 ч. урина 17 KS in 24 h urine	↑131,6 mg/24 h урина (6-15)		

КАТ на надбъбречните жлези (04.07.2004г.) – мекотъкнна формация в дясната надбъбречна жлеза с размери около 120 мм в аксиален план, заемаща пространството на Морисон, компримираща черния дроб и избутваща бъбрека надолу; същата е с неправилна форма, неравни контури и нехомогенна структура – наличие на множество калцификати. Наличие на дребни конкременти в двата бъбрека. **Заключение:** Тумор на десния надбъбрек. Микрокалкулоза.

Проведено оперативно лечение в Ендокринна хирургия, СБАЛЕНГ(11.08.2004г.) – в дясното ретроперитонеално пространство туморна формация около 15 x 15 см., сростнала с околните тъкани, която се екстирпира. Хистология: карцином на надбъбречната кора с дифузен и трабекуларен строеж, съставен предимно от оксифилни клетки и клетъчен полиморфизъм (диаметър= 13 см.). Дадена е субституираща терапия с дексаметазон 2 x 1 табл./24 часа.

Препоръчано периодично проследяване по клинични и параклинични показатели и уточняване на субституиращата терапия.

ОБСЪЖДАНЕ: Надбъбречните тумори водят до автономен АСТН-независим синдром на Cushing (6) като аденомите са 60 пъти по-чести

от първичните карциноми. Повечето от злокачествените лезии са метастази на неоплазми с локализация в други органи. В надбъбречните жлези най-често метастазират меланоми, карциноми на гърдата и белия дроб, бъбречни карциноми, но също и карциноми на контралатералната надбъбречна жлеза, пикочния мехур, колона, хранопровода, жлъчния мехур, черния дроб, панкреаса, простата, стомаха, и матката. Надбъбречнокоровият карцином е с честота 2 на 1 000 000 популация за година (2) и води до 0,2 % от карциномната смъртност в САЩ (7). Възрастовата изява е двуполусна с първи връх в детството 1-5 годишна възраст и втори връх през четвърто-пето десетилетие с по-голяма честота при женски пол-59% и при лошо лекувана вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ) (1). При описания от нас пациент заболяването най-вероятно започва около 16 г. и 9 мес. възраст. От тогава са данните за повишени стойности на артериалното налягане; 4-5 месеца по-късно се проявяват бъбречни колики и е установена нефролитиаза.

Надбъбречнокоровите тумори са в 80% функциониращи. Най-честите функционално активни тумори са кортизол-секретиращите (67%),

следвани от тези със смесена хормонална секреция (15%), повишена секреция на полови хормони (11%) и алдостеронсекретиращи тумори (7%) (4). Времето от първите прояви на заболяването до поставяне на диагнозата при тумор на надбъбрека е под 1 година в 71 % от случаите, от 1 до 3 години в 29 % от случаите (6). При нашия пациент този срок е около 1 година.

Надбъбречнокоровият карцином е генетично заболяване и предиспозицията към него се базира на генни мутации (5). В молекулярната патогенеза на надбъбречните тумори се отдава значение на туморсупресорния ген p53 (при синдрома на Li-Fraumeni честотата на адренокортикални карцином е 1%); на 11p15.5 (асоциира се със синдрома на Beckwith-Wiedemann, хепатобластом и тумор на Wilms); както и на ролята на POMC и неговите рецептори (1). Редица синдроми като мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и 2, синдром на Hippel-Lindau, неврофиброматоза, синдром на Beckwith-Wiedemann и вродена надбъбречна хиперплазия, са асоциирани с патология на надбъбречната жлеза. Симптомите при синдрома на Cushing са свързани с повишените нива на глюкокортикоиди. Клиничната картина е вариабилна и различна по тежест: високостепенно туловищно затлъстяване с тънки крайници; лунообразно лице, лицева плетора; мастна гърбица, пурпурни стрии; хирзутизъм с фронтално оплешивяване, мускулна слабост, остеопения, вертебрални фрактури, артериална хипертония и захарен диабет, акне и менструални смущения. В детска възраст карциномът на надбъбречните жлези се характеризира с изоставане в растежа, със значителна продукция на андрогени и клиничната картина не е така агресивна както при възрастни (10). При възрастни пациенти екзитус настъпва за период от няколко месеца до няколко години и се извява с повишена хормонална секреция на кортизол и андрогени (10). Повечето пациенти имат чернодробни и жлъчни проблеми, лумбална болка, нефропатия и абдоминална болка (7). При нашия пациент липсва изоставане в растежа и са налице, характерните за възрастни белези, най-вероятно поради късното манифестиране на заболяване-

то (17 годишна възраст).

Кардинални биохимични белези за Cushing синдром са: хиперкортизолемия със загуба на циркадният ритъм (3). Нивото на серумния кортизол е увеличено от 2-3 до десетки пъти в някои случаи; кривата му е плоска на високо ниво през целия ден (8). Плазмените нива на АСТН са ниски при адrenalни тумори и нормални до леко повишени при болестта на Cushing (8).

Точно такъв плосък висок кортизолов ритъм и ниски стойности на АСТН се наблюдава при нашия пациент. Изследването на пациентите включва грижливо снета анамнеза и физикален преглед, и търсене симптомите на надбъбречна хиперфункция и малигненост (9).

Бързото прогресиране на симптомите при описаното от нас момче, съпроводено с редукция на тегло, хиперкортизолемията и ехографските данни за туморен процес с калцификати в десен надбъбрек, бяха suspectни за кортизолсекретираща злокачествена формация.

Надбъбречните аденоми при КАТ често се манифестират като добре отграничени, хомогенни, по-малки от 4 см. в диаметър формации с ниска плътност. Карциномите с надбъбречна локализация са: (3) по-големи от 6 см. в диаметър с неясна граница; имат мекотъкканна нехомогенна плътност при КАТ; те са едностранни, понякога с локална инвазия и лимфаденопатия и метастази; умерено повишена плътност при MRI. С подобна структура и големи размери е надбъбречния карцином при описания от нас случай.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Синдромът на Cushing се диагностицира въз основа на клинични, биохимични данни и образна диагностика-КАТ и ЯМР. Хирургическото лечение е метод на избор при по-големи от 5 см в диаметър маси или при съмнение за малигненост (5). Поради ниската честота на карцинома на надбъбречната жлеза, прогнозата за пациента и преживяемостта не са добре проучени (11). Има значими разлики в зависимост от обема на оперативна интервенция и стадия на диагностициране на туморния процес. Петгодишна преживяемост се установява при 16% до 30% от случаите, като по-рано откритите и лекувани пациенти са с по-добра прогноза. (4, 9,11).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Allolio, B., S.Hahner, D.Weismann, M.Fassnacht. Management of Adrenocortical Carcinoma. *Clin Endocrinol* 60, 2004(3),273-287.
2. Chrousos, P. G. Adrenal cancer - Diagnosis and Treatment. *Endotext.com* 2002, October 14.
3. Grossman B. Cushing's syndrome. *Endotext.com*; 2002, December 6.
- 4.Kendrick, M.L., R.Lloyd, L.Erickson, et al. Adrenocortical carcinoma:surgical progress or status quo? *Arch. Surg.*,136, 2001,543-549.
- 5.Kupfer M.G.Childhood Cancer, *Epidemiology. Medicine Specialties*, 2003, October 15.
6. Raux-Demay M.C., F.Girard. Adrenal Hyperfunction. In: Pediatric Endocrinology (J. Bertrand, R. Rappaport, P. c. Sizonenko); *Williams&Wilkins*, Baltimore, Maryland, 1993, 342 - 371.
7. Migeon J. C., P. A. Donohoue. Adrenal disorders. In: Wilkins the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (M.S. Kappy, R.M. Blizzard, C.J. Migeon); *Chares C Thomas publisher*, 1994; 717-856.
8. Migeon J. C., P. A. Donohoue. Adrenal disorders. In: Wilkins the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (M.S. Kappy, R.M. Blizzard, C.J. Migeon); *Chares C Thomas publisher*, 1994; 717-856.
9. Singer, A. J. Adrenocortical Carcinoma *Infect Urol* 13, 2000 (5):124-131.
10. Wajchenberg, B. L., Albergaria Pereira, B.B. Medonca et all. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000 Feb 15;88(4):711-36 .
11. Zografos, G.C., D.L. Driscoll, C.P.Karakousis, R.P. Huben. *Adrenal adenocarcinoma: a review of 53 cases.* J Surg Oncol 1994 Mar;55(3):160-4.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. А.В. Куртев, д.м.н.
Университетска детска болница
Бул. Ив. Гешов № 11 София1606
GSM 0889601752
Email: akurtev@yahoo.com

ADRESS FOR CORRESPONDANCE

Ass.prof. A.V. Kurtev, D.MSc
University children hospital
Bul. Iv.Geshov 11, Sofia 1606
GSM: 0889601752
Email: akurtev@yahoo.com

ПРОФ. Д-Р ГЕОРГИ И. ДАШЕВ /1931-2005/

На 23 март 2005 г. след тежко боледуване почина един от доайените и най-видни представители на Българската ендокринологична школа, изтъкнатият български лекар-патолог професор д-р Георги Илиев Дашев, д.м.н.

Роден на 07. 07. 1931 г. в гр. София д-р Г. Дашев завършва медицина в Софийския медицински университет през 1956 г. След 3 г. работа като патологоанатом в Чирпанската болница, през 1959 г. той е избран за асистент в Катедрата по патоанатомия на Института за специализация и усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ). Още в първите години той се включва активно в научно-изследователска дейност, свързана с хистопатологията и патоморфологията на ендемичната и спорадичната гуша в България. Заедно с академик Ив. Пенчев и проф. А. Цанев участва в поредица експериментални проучвания върху инхибиращия ефект на калиевия йодид и тиреоидина при експериментални модели на гуша, проучва действието и токсичния ефект на калиевия йодид върху щитовидната жлеза при опитни животни.

Началото на 60-те години д-р Г. Дашев организира и оглавява специализирана Лаборатория по патоморфология



към Катедрата по ендокринология – ИСУЛ, прерастнала през 1974 г. в Научен институт по ендокринология, геронтология и гериатрия към медицинска Академия. Специализиращ в Париж, той успешно защитава дисертации за Д.М. и за Д.М.Н. Избран е за Ст. н. с.

(1970), по-късно за Ст.н.с I степен (1985), а през 1989 г. за професор по патология към същия институт, чийто наследник днес е Клиничният център по ендокринология към Медицинския университет – София.

Проф. Георги Дашев има издадени над 260 научни труда в различни области на патологията и ендокринологията. Неговата монография „Функционална патология на ендокринните жлези“, издадена през 1968 г. в Германия (ФРГ), е получила високо международно признание. Като съавтор той участва във всички основни ръководства по ендокринология, излезли през периода 1968 - 2000 г. Развива активна преподавателска дейност, свързана с подготовката на специализанти и студенти в катедрите по ендокринология и патоанатомия на Софийския медицински университет. Научните приноси на проф. Г. Дашев,

отнасящи се до патохистологичните особености при различни ендокринни заболявания, са получили високо признание у нас и в чужбина. Той е носител на голям брой отличия и награди, член е на много научни организации.

От 1994 г. до смъртта си проф. Г. Дашев, в качеството си на изпълнителен директор на Университетската специализирана болница по ендокринология и геронтология (СБАЛЕНГ) вложи много сили и енергия за организирането на дейността и издигане на престижа на болницата, носеща името на акад. Ив. Пенчев. Той неотлъчно и до края си остана на поста си, преодолявайки със силна воля тежкото заболяване, което го настигна през 2002 г. Накрая, в началото на 2005 г., силите му не достигнаха да преодолее тежките усложнения на болестта. Загубихме нашия изтъкнат Колега, ръководителя, човека и приятеля.

Поклон пред светлата памет на видния български лекар и учен професор Георги Дашев, оставил непреходна диря в историята на българската ендокринология и патология!



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ СЪЮЗ НА НАУЧНИТЕ МЕДИЦИНСКИ ДРУЖЕСТВА В БЪЛГАРИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛ:

доц. д-р Анна-Мария Борисова
СБАЛЕНГ „Акад. Ив. Пенчев“
Клиника по тиреоидни и
метаболични костни заболявания
София 1303; ул. „Д. Груев“ 6
Тел./факс 988 49 33
e-mail: anmarbor@yahoo.com

СЕКРЕТАР:

д-р Цветалина Танкова
СБАЛЕНГ „Акад. Ив. Пенчев“
Клиника по диabetология
София 1303; ул. „Д. Груев“ 6
Тел./факс 988 49 33
e-mail: tankova@iname.com

ОРГАНИЗИРА ДЕСЕТИ НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ „ЕНДОКРИННИ ХИПЕРТОНИИ“

30 юни – 2 юли 2005 година, Пловдив

Начало на Симпозиума – 14.00 часа на 30. 06. 2005 година

Край на Симпозиума – 19.00 часа на 02. 07. 2005 година

Работно време на Регистрационното бюро на Симпозиума на място в **НОВОТЕЛ, ПЛОВДИВ**

от 09.00 до 20.00 часа на 30 юни 2005 година

от 8.00 до 20.00 часа на 1 и 2 юли 2005 година

Научна програма – общи направления:

1. Епидемиология, етиология и патогенеза на арт. хипертония
 2. Холтер-мониторинг на арт. налягане в диагностиката и лечението на арт. хипертония
 3. Лечение на арт. хипертония
 4. Надбъбречна хипертония
 5. Хипертония при заболявания на щитовидната жлеза
 6. Хипертония при хиперкалциемии
 7. Хипертония при бременост
 8. Артериална хипертония при менопауза
 9. Хипертония при мъжки хипогонадизъм
 10. Слип. апнея синдром
 11. Хипертония при акромегалия
 12. Арт.хипертония при захарен диабет
 13. Ендокринни хипертонии в детска възраст
 14. Хипертонии при синдрома на поликистозни яйчници
 15. Реновазална хипертония
 16. Ендотелна дисфункция при арт.хипертония
 17. 11-бетахидроксистероиддехидрогеназната дисфункция-универсален механизъм за развитие на арт. хипертония
 18. Постерни сесии с представяне и обсъждане.
- Краен срок за абстракти за доклади и постери до 15 май 2005 г.

Такса правоучастие в Симпозиума:

За членове на БДЕ, регистрирани със съответен талон от списание Ендокринология, 2004, IX, 2, 47

- регистрация по банков път до 15.06.2005 – 30.00 + 20.00 членски внос
- регистрация на място – 45.00 + 20.00 членски внос

За не-членове на БДЕ

- регистрация по банков път до 15.06.2005 – 220.00 лева
- регистрация на място – 250.00 лева

Банков превод:

за Българско дружество по ендокринология
БУЛБАНК – клон Централен, София-1000, пл. Света Неделя 7
Банков код: 62176307
Банкова сметка: 1076254999
Превежда: трите имена на участника, адрес

Хотел (ограничен брой легла, принципа на първия пристигнал):

Легло в двойна стая – 28.00 лева на нощ
Легло в единична стая – 42.00 лева на нощ
Леглото в единична стая се заплаща изцяло от лицето направило този избор, като то лично си осигури и предварителната резервация
БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаята на участника в Симпозиума.

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по ендокринология

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

Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text

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

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

1. McLachan, S. , M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

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

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

Каталожен
номер 938

Абонамент

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

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

Цена за едногодишен абонамент – 28 лв.

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