



ISSN 1310-8131

Том X / Volume X

Книжка 2 / Number 2, 2005

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското гружество
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, 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. 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. Боев (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 (Нюкасл на Тайн),
М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун),
Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),
М. Серрано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапешта)

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 2, 2005

Съдържание

Обзор

Виолета Йотова

Някои закономерности на растежа в ранното детство и предпубертета – хормонални и практически аспекти 68

Оригинални статии

О. Палавеев, Зл. Димитрова, Вл. Христов, Зл. Петрова, С. Илиева

Епидемиологични и икономически проучвания на диабета и неговото лечение 76

С. Захариева, Г. Кирилов, А. Еленкова, К. Калинова

Съотношението алдостерон/ренин – надежден тест за диагностициране на първичен алдостеронизъм 86

Овчарова, Н., Хубавешки, С., Ангелова-Гатева, П., Ингилизова, Г.

Окислителен стрес при пациенти със захарен диабет тип 2 с наднормено тегло и затлъстяване..... 94

Б. Чаушев, Х. Бохчелян, А. Клисарова, Л. Коева

Автономна гастропатия при болни със захарен диабет тип 2 100

М. Христова, Т. Ковачева, Г. Чалъков

Ехографски промени на субмандибуларните слюнчени жлези при пациенти с метаболитен синдром 104

Казуистика

Дафинка Калайджиева, Емилия Апостолова, Анастас Петров

Случай на болен с хипотиреоиден акромегалоидизъм 109

Указания за авторите 116

Хроника 119

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)

ISSN 1310-8131

The journal is indexed in:
• *ExtraMed (London)*
• *Elsevier Science (Amsterdam)*
• *Raymon Mulford Library (Ohio)*
• *Bulgarian Citation Index*

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume X, number 2, 2005

Contents

Review

Violeta Iotova

Some features of growth in early childhood and prepuberty – hormonal and practical aspects 68

Original articles

O. Palaveev, Zl. Dimitrova, Vl. Christov, Zl. Petrova, S. Ilieva

Epidemiological and economic research of diabetes and its treatment 76

S. Zaharieva, G. Kirilov, A. Elenkova, K. Kalinov

Aldosterone/renin ratio: a reliable test for diagnosing primary aldosteronism 86

Ovcharova, N., Hubaveshki, S., Angelova-Gateva, P., Ingilizova, G.

Oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus with overweight and obesity..... 94

B. Chaushev, H. Bocheljan, A. Klisarova, L. Koeva

Autonomic gastropathy in patients with diabetes mellitus type 2 100

M. Hristova, T. Kovacheva, G. Chaldakov

Echographic changes of the submandibular salivary glands of patients with metabolic syndrome 104

Casuistics

Dafinka Kalaidjieva, Emilia Apostolova, Anastas Petrov

A Case-report of Hypothyroid Acromegaloidism..... 109

Instructions to Authors 116

Chronicle 119

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

Някои закономерности на растежа в ранното детство и предпубертета – хормонални и практически аспекти

Виолета Йотова

Катедра по педиатрия и медицинска генетика

Клиника по детска ендокринология, МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна

Some features of growth in early childhood and prepuberty – hormonal and practical aspects

Violeta Iotova

Dept. Of Pediatrics and Medical Genetics

Clinic of Pediatric Endocrinology, University Hospital „St. Marina“, Varna

Резюме

В кърмаческа и детска възраст растежът е най-интензивен и най-чувствителен като показател за здравно неблагоприятие, както в индивидуален, така и в популяционен план. Настоящата разработка предлага кратки данни за някои основни особености на постнаталния растеж и съзряване, успоредно с методи за тяхната оценка. Описва се един от най-често цитираните в литературата и използвани в практиката математически модели на растежа – т. нар. кърмачески-детски-пубертетен модел на Karlberg.

Накратко е представено обобщеното съвременно схващане за хормоналното влияние върху растежа в този период от живота на човека. Дадени се практически съвети за подхода

Abstract

Growth in infancy and childhood is the most intensive and sensitive index of health disturbances in individual as well as in population aspect. The present work offers brief data about some main characteristics of postnatal growth and maturation in parallel with methods of their evaluation. One of the most often cited in the literature and used in practice mathematical models of growth – the so-called „infancy-childhood-puberty“ model of Karlberg, is presented. The contemporary knowledge about the hormonal influences on growth during this period of human life is briefly summarized.

Some practical advices about the approach when impaired growth is eventually suspected are given, with the aim of earlier and more exact diag-

при евентуално съмнение за нарушен растеж с цел по-ранна и по-точна диагноза на отклоненията, а оттам и по-големи възможности за адекватно лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: растеж, ранна детска възраст, предпубертет.

В кърмаческа и детска възраст растежът е най-интензивен и най-чувствителен като показател за здравно неблагополучие. Това важи както в индивидуален, така и в популационен план. Растежът на детското население най-точно отразява присъщите за еволюцията на човешкия вид акцелерации и децелерации. В настоящото столетие се налага да държим сметка за демографските промени, които все повече ще се отразяват върху размерите при раждане на децата, а оттам и върху постнаталния растеж. Все повече семейства по света остават с по 1 дете (напр. в Китай); все по-често това дете е родено от майка след 35 год. възраст. Увеличават се децата, родени чрез оплождане *in vitro* (assisted reproduction technique = ART), които имат по-особен растеж. Глобално се увеличава консумацията на алкохол, докато в някои страни тютюнопушенето сред жените в детеродна възраст намалява. Масовата употреба на ултразвук (УЗ) и предизвиканите раждания започват да стават причина за т. нар. „нормализиране“ – намаляване дела на най-дребните и най-едрите деца от естествения спектър. Всички това е повод за периодично осъвременяване на познанията ни относно закономерностите на растежа. Практиката показва, че най-често се пропускат нарушения в ранна детска и предпубертетна възраст, като диагнозата на потенциално лечими състояния закъснява. Това е повод да предложим кратко обобщение на съвременните познания в тази насока.

Оценката на индивидуалния растеж започва от раждането с измерените от акушерката параметри – тегло, ръст, обиколка на глава и

nosis of the derangements, and hence, better opportunities for more adequate treatment.

KEY WORDS: growth, early childhood, pre-puberty.

гърди. За съжаление, измерването на децата в родилната зала често се negliжира, напр. при нужда от реанимация на новороденото или поради недостатъчна мотивираност и обученост на персонала. Gibson et al. в проучване на 250 деца откриват средна вариация в точността на измерване на ръста от 6,2 %, за теглото 6,3 % и за обиколката на глава – 1 % (12). След насочено обучение тази вариабилност е намаляла значително. Само точното измерване позволява правилна оценка на такива важни явления като задръжка на растежа при системно приложение на глюкокортикоиди или постнатално наваксване при интраутеринна хипотрофия, напр.

За практиката в условията на настоящата система за здравно обслужване на населението един от най-важните въпроси при раждане е как да преценяваме дали размерите на новороденото са нормални. При доносни деца (38-42 г.с.) е най-подходяща употребата на периодично осъвременявани национални (а при липса - регионални) референтни стандарти. В момента в последната наредба за диспансеризация нормалното тегло \pm SD при раждане на доносни момчета е $3,9 \pm 0,5$ kg, а ръстът \pm SD – $53,1 \pm 2,1$ cm. За момичета съответните показатели са $3,8 \pm 0,6$ kg и $52,5 \pm 2,1$ cm. Същите референтни стойности (или както е по-популярно да се наричат – нормативи, стандарти) определят нормалните стойности за обиколката на главата и гърдите на различни възрасти. В редица европейски страни се приема, че измерванията трябва да се извършват при раждане, на 2 месеца, на 1,5-2 год., 3-3,5 год. и 6 год. възраст (17). У нас все още през I-та година от живота

кърмачето се измерва ежемесечно, през II-та и III-та год. – веднъж на тримесечие, а след това до 18 години – 1-2 пъти годишно. Най-добре е измерванията да са съобразени с датата на раждане, макар че при по-големите деца и учениците това не винаги е възможно.

Оценката на растежа при децата, родени преди 38 г. с., е много по-сложна по няколко причини. Първо, при преждевременно раждане често възникват въпроси относно срока на бременността. В родилна зала освен изчислената преди раждането гестационна възраст, често се налага да се използват различни системи за установяване на реалната гестационна възраст на плода – т. нар. критерии за зрелост на новороденото. Ако има разминаване, като по-достовърни се приемат именно тези критерии. Следващият въпрос е да се определи дали новороденото е адекватно по размери за гестационната си възраст (АГВ). Доскоро недоносените деца се определяха единствено според теглото си при раждане. И сега, дори в официални документи на СЗО се употребява основно терминът „нискотегловни деца“ ($< 2,5$ kg), което се определя най-вече от невъзможността в най-загнетите от състоянието страни да се извършва по-прецизна диагностика. Постепенно стана ясно, че адекватността на размерите (тегло и ръст) за гестационната възраст е това, което определя прогнозата при недоносените деца (4). Сега все по-често преживяват деца, родени едновременно недоносени и малки за гестационната си възраст (МГВ – родени с ръст/тегло ≤ -2 SDS), а детето с малки размери понастоящем е с много по-голяма вероятност да се роди недоносено поради активна акушерска намеса. Докато недоносените АГВ деца осъществяват пълно наваксване в растежа и достигат връстниците си напълно, най-късно до пубертетна възраст (6), родените малки за гестационната си възраст деца не наваксват и съставляват над 3 от ниските младежи (2). При родените $< 1,5$ kg деца перинаталната патология (респираторен дистрес, некротизиращ ентероколит и др.) често се отразява на растежа. Доносените (38-42 г. с.) и отклоняващи се за ръст и/или тегло над $\geq +2$ SDS, се определят като големи за гестационната си възраст. При тях се наблюдават специфични

перинатални проблеми, а при неясна етиология трябва да се търсят синдроми със свръхрастез (Beckwith-Wiedemann, Weaver, Sotos) и диабет на майката.

През кърмаческия период растежната скорост намалява, но все пак се запазва една от най-високите в живота на човека (на второ място след феталната и съпоставима с растежната скорост по време на максималния пубертетен растеж). До края на 1-та година детето пораства с около 25 cm, а до 3-4 год. възраст удвоява ръста си при раждане. Правилната оценка на растежа в тази възраст е основен инструмент в оценката на здравното състояние на детето. До момента най-широко разпространение имат различни „ориентировъчни формули“, лесни за запомняне и подходящи за бърза ориентация. Например, всеки студент по медицина знае, че на 1 год. детето трябва да утрои теглото си при раждане. За да подчертаем неточността на такъв подход, ще посочим следния пример – ако едно момче е родено с тегло 4,4 kg, (+ 1 SD) на 1 год. то трябва да тежи 13,2 kg, което е над + 2 SD (13,1 kg), т. е. детето е затлъстяло по дефиниция. При такъв подход не се диагностицират важни явления като наваксващ растеж (catch-up), хипотрофия, ранно затлъстяване и съответно се забавя лечението. Това може да бъде избегнато, ако рутинно в практиката се въведат и използват растежни криви (за обзор вж. 3). Една от впечатляващите области на научни търсения са опитите за създаване на математически модели на човешката растежна крива, които вземат под внимание основните ендокринни и физиологични фактори, влияещи върху растежа в различна възраст.

Най-популярен от тези модели е т. нар. *кърмачески-детски-пубертетен модел* на Karlberg (по 15). Според него растежът на децата може да се представи като съвкупност от три ясно разграничими отделни функции, съвпадащи напълно със съвременните схващания за хормоналния контрол върху растежа. Кърмаческата част обхваща периода от раждането до 2-3 год. възраст и представлява *експоненциална функция*. Растежът в този период се влияе преди всичко от храненето. Прехранването или недохранването в тази възраст винаги имат дългот-

раен ефект върху растежа. Следващата „детска“ компонента е представена от *полиномна регресия от II степен*. След 3 годишна възраст растежът протича изцяло по този модел, като израстването се регулира от секрецията на РХ. Деца с нарушено хранене, напр. живеещи в страни от третия свят или деца с малабсорбция, чийто растеж страда силно до 2-3 год. възраст, след това показват нормална растежна скорост, докато при дефицит на РХ растежната скорост обикновено намалява след втората година. Последната, „пубертетна“ компонента, се описва чрез *логистична функция*, зависима от комбинацията на РХ и половите стероиди. Тя се наслажда върху детската крива, като от момента на настъпването ѝ зависи сумарният размер на пубертетния скок в растежа. Ползването на модела на Karlberg в практиката позволява според възрастта на настъпване да се прогнозира най-вероятния тип нарушение на растежа.

Съществуват данни, че нормалният растеж е по-скоро цикличен, с периодични ускорения и забавяния. Индивидуалната човешка растежна крива демонстрира няколко пика (т. нар. „издължавания“) - кърмачески, пубертетен, а при повечето деца - и т.нар. „пик по средата на детството“ (6-8 год. = адренархе), както и сезонно увеличаване на ръста. Необходим е поне 6 мес. интервал на наблюдение за определяне скоростта на растежа и оттам за правилно насочване към подлежаща патология. Това би спестило много време и средства за неоправдани изследвания. Ориентировъчно, растежната скорост до 1 година е 25 cm/год., от 1 до 2 год. – около 12 cm/год., а за цялата детска възраст средно около 4-7 cm/год.

Още две обстоятелства са от основно значение при оценка на индивидуалния растеж: родителският ръст и степента на съзряване. Ръстът на родителите трябва да се измерва винаги, когато е възможно, поради честото разминаване със съобщените от самите тях данни. Родителският ръст може да се използва за изчисляване на т. нар. таргетен ръст (TR, target height), който представлява генетично лимитираните граници за ръста на децата от дадено семейство. Той се определя в границите $\pm 2SD$ (95 % CI), като в изчисления лимит теоретично биха

се намирили 95 от 100 деца на дадена семейна двойка. За изчислението се използват следните класически уравнения, въведени в практиката от „бащата“ на ауксологията, великия английски физиолог и педиатър James Tanner през 1952 год. (18):

$$TR_{\text{момче}} = [P_{\text{баща}} + (P_{\text{майка}} + 13)] / 2 \pm 10 \text{ cm}$$

$$TR_{\text{момиче}} = [(P_{\text{баща}} - 13) + P_{\text{майка}}] / 2 \pm 8,5 \text{ cm}$$

Тук 13 е разликата в cm в средните стойности за ръста на зрелите мъже и жени в Англия; $\pm 10 \text{ cm} = \pm 2SD$ за зрелите мъже и $8,5 \text{ cm} = \pm 2SD$ за зрелите жени. У нас, ако се базират на националните нормативи, публикувани в настоящата Наредба за диспансеризация (ДВ, 2004 год.), където разликата в cm, отговаряща на $\pm 2SD$ за мъже и жени са по-големи от английските, стойностите трябва да се заместят както следва:

$$13 \text{ cm} = 11 \text{ cm}; \pm 10 \text{ cm} = \pm 12,6 \text{ cm}; \pm 8,5 \text{ cm} = \pm 12 \text{ cm}.$$

Напоследък се препоръчва при търсене на таргетния ръст да се взема предвид и мястото на родителския ръст сред популацията – по-подходящ метод при научните изследвания, тъй като премахва влиянието на разликата във възрастта и акцелерацията – при отчитането на ръста на всеки индивид (родител или дете) се отчита мястото му в собствената му популация (14):

$$SDS \text{ таргетен ръст} = (SDS_{\text{ръст}}_{\text{майка}} + SDS_{\text{ръст}}_{\text{баща}}) \times 0,36$$

Още в първите 3 до 6 месеца след раждането детето расте в посока към генетично детерминирания си растежен перцентил (канал), който би трябвало да достигне до 2 год. възраст. По данни на Ong et al. при доносни деца 45 % не променят растежната си скорост след раждане, докато 28 % и 27 % съответно ускоряват (catch-up) или намаляват (catch-down) растежната си скорост и преминават на нов перцентил (16). Този „канал“ детето следва неотклонно до пубертета. Явлението е наречено „преследване“ („tracking“) и важи и за други

физиологични показатели – напр. за артериалното налягане. Ако персентилът, на който се намира настоящият ръст на изследваното дете, попада в изчисления интервал за ТР, вероятността то да има патологично отклонение в растежа е малка.

Основен показател на съзряването в клиничната практика е **костната възраст**. У нас този метод на изследване често се употребява неправилно. Ползват се таблици, норми и шаблони с неясен произход, недостатъчно репрезентативни или отдавна излезли от употреба в Европа. Изследващият рентгенолог не посочва кой метод ползва, а специалистите приемат на доверие изследването. Понякога това води до грешки от 3-4 години и съответно до забавяне на диагностичния процес.

Един от основните методи, ползвани в света понастоящем, е атласът на Greulich/Pyle. Той е съставен от фотографии на стандартни рентгенографии на лява китка и длан на момчета/момичета на различна възраст (през 3 до 9 мес.). Костната възраст се получава чрез откриване на най-сходния образ за всяка кост, сумиране на индивидуалните им възрасти и разделяне на общия брой костици. Проблем при ползването му е, че в напрегнатото ежедневие обикновено се открива най-близкия по цялостен вид стандарт, което при патология може да доведе до грешки.

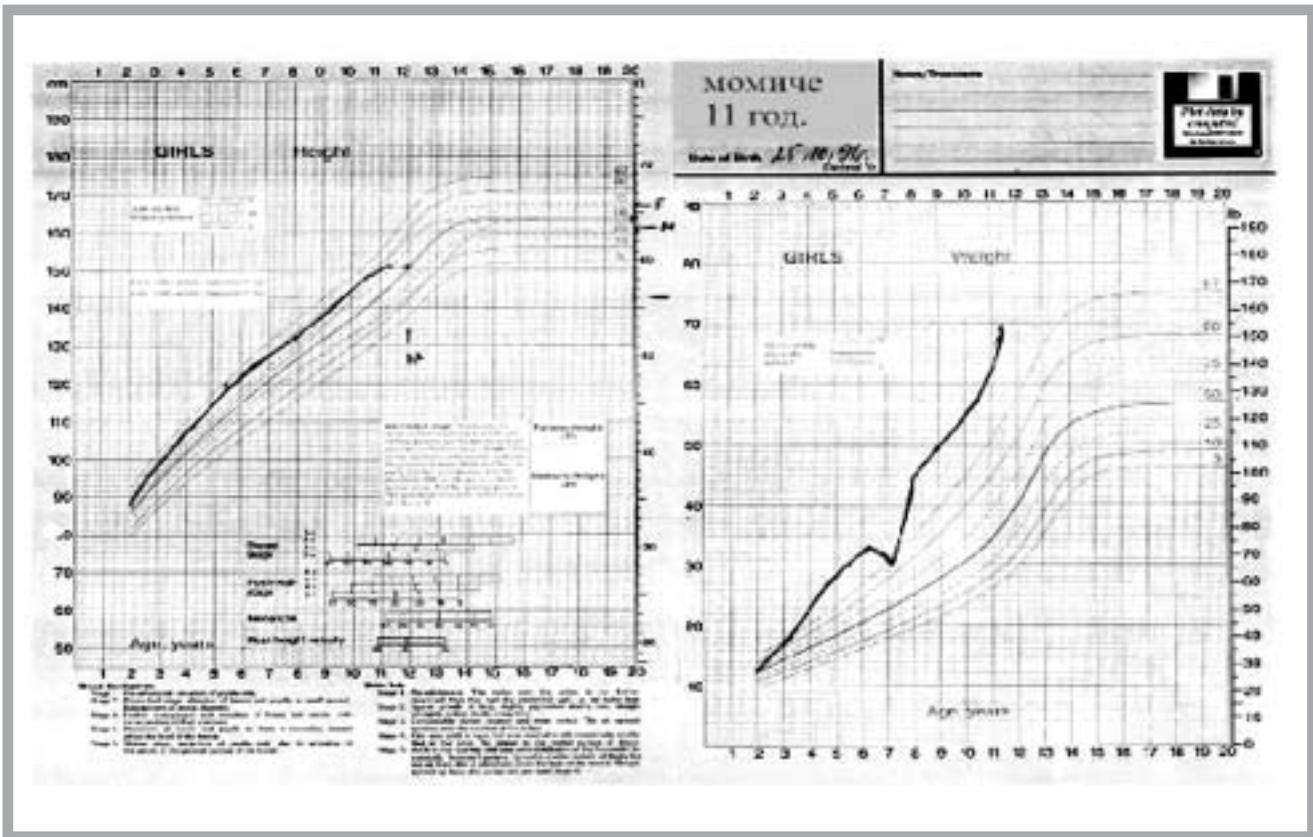
В съвременната практика теглото се оценява най-често посредством нанасяне на растежната крива и визуална преценка (Фиг. 1). Също така, съществуват таблици за хармоничност на развитието, т. е. на какъв ръст какво тегло се вписва в рамките на идеалното или нормалното. Напоследък все повече в практиката навлиза индексът на телесна маса ($\text{body mass index} = \text{BMI}$, kg/m^2). Той е лесен за употреба, практичен, има разбираем биологичен смисъл и широко се използва при възрастните. При децата дълго беше подценяван поради променящия се ръст и невъзможността да се оценява безмастната телесна маса (17). Сега употребата му е почти повсеместна. BMI има характерна динамика с възрастта – рязко се покачва след раждане, спада в ранна детска възраст и отново се покачва след 6 год. възраст (adiposity

rebound). Той е удобен комплексен показател за своевременно откриване на риска от персистиращо затлъстяване, като се приема, че по-ранното му покачване е основен рисков момент. Whitacker et al. съобщават за 6 пъти по-голям риск при по-ранно покачване на BMI, независимо от фамилната обремененост (19).

При възрастните за удобство са възприети като граници на наднормено тегло $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ и на затлъстяване $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. През 2000 год. T. Cole et al. публикуваха данни от математически модел, изработен на базата на няколко големи ауксологични проучвания от целия свят, въз основа на който се посочва цифровия израз на отговарящите на горните норми персентили при деца на различни възрасти (9). Напр., за да е затлъстяло едно момче на 9 год., неговият BMI трябва да е $\geq 22,77 \text{ kg/m}^2$, а с наднормено тегло $\geq 19,1 \text{ kg/m}^2$. Предложените персентили са лесни за употреба и удобни за международни сравнения. Разбира се, те трябва да се приемат критично и да се прилагат в националната практика с ясна представа за ограниченията при този метод.

Някои ендокринни фактори, повлияващи постнаталния растеж. За да има правилен линеарен растеж, на първо място е необходимо да има интактен орган, който да го осъществява – растежна пластина (growth plate). При всички костни дисплазии, при които има нарушение в структурата на хрущяла и костта, образуващи растежната пластина, растежът е сериозно нарушен.

Постнатално балансираното пълноценно хранене е от основно значение за растежа, особено в кърмаческия период. Тук се има предвид на първо място соматичното здраве на детето, позволяващо нормално хранене, психичното здраве и адекватна среда на отглеждане. Специално внимание трябва да се обръща на анамнезата на хранене поради често изкривените понастоящем схващания за „правилното“ хранене на децата. Касае се за прехранване или обратно, умишлено намаляване на необходимите калории поради страх от затлъстяване, „здравословно“ хранене без животински мазнини, което нарушава развитието, „лечебен глад“, прекомерно даване на консервирани храни, плодови сокове и квасено мляко, злоупотреба с витамини, пре-



Фигура 1. Растежна крива на момиче с алиментарно затлъстяване. Ясно се вижда неуспешният опит за намаляване на теглото между 6 и 7 годишна възраст.

Figure 1. Growth curve of a girl with obesity of alimentary origin. An unsuccessful attempt to lose weight between the ages of 6 and 7 years is well evident.

комерен внос, особено на минерална вода или лишаване от вода и др. Особено опасни са т. нар. „нискомаслени диети“, при които е намалял вноса на есенциални мастни киселини. При тези диети се нарушава хранителния баланс с намаляване на енергийния внос от мазнини и страда оформянето на мастната маса, както и зреенето на централната нервна система. В съвременната градска среда все още доста често се срещат железен и цинков дефицит, които влошават значително растежа, а в развиващите се страни значителен проблем са дефицитите на витамините А, D и B 12.

Ясно е, че всички хормони от постнаталната среда на организма имат отражение върху линейния растеж и съзряването. **Инсулинът** има фундаментално значение като основен анаболен и осигуряващ метаболитен комфорт хормон. Наскоро проучване на растежа при деца с тип 1 захарен диабет (ЗД) показва, че заболялите преди 5

год. възраст са по-дребни от връстниците си, докато заболялите по-късно са по-едри. Авторите свързват това както с възможната предклинична хиперинсулинемия, така и с полиморфизма на инсулиновия ген на 11 хромозома (11p15,5) – децата с I/I VNTR алелен вариант имат по-значимо натрупване на тегло в кърмаческа възраст, повишена инсулинова секреция и съответно повишена възприемчивост към тип 1 ЗД. Вариантът III/III VNTR изглежда протективен по отношение на тип 1 ЗД, но носи 7 пъти по-голям риск от тип 2 ЗД (10). По отношение на растежа от основно значение са комплексните механизми на взаимодействие с вече добре проучената хормонална ос Растежен хормон(PX)-IGF-IGFBPs.

В последните години се натрупаха много познания за биологичното действие на **PX, инсулиноподобните растежни фактори (IGFs) и свързващите IGF протеини (IGFBPs)**. Очерта се многообразието от техните ефекти – анаболен,

метаболично и пролиферативно действие, осъществявани както по ендокринен, така и по автокринен и паракринен механизми (1). От свързващите протеини с основно значение е IGFBP-3, за който вече е добре известно, че изпълнява предимно роля на серумно депо и преносител на IGF-I, като има и модифицираща действието му роля (8). Установи се, че при новородени и малки кърмачета е повишено отношението свободен (биоактивен)/свързан с IGFBP-3 IGF-I. Въпреки че общото ниво в плазмата е еднакво с предпубертетната концентрация, много по-голям дял от IGF-I е свободен, т. е. биодостъпен (13). Може би именно той осигурява бързия соматичен растеж в ранната кърмаческа възраст. В първите 3 месеца след раждането се повишава и IGF-II, а IGFBP-1 (инхибиторен ефект) намалява. Все повече се подчертава ролята на паракринното и автокринното действие на IGF-I.

През 1987 год. бе открит рецепторът на РХ. Неговият екстрацелуларен домейн циркулира в системното кръвообращение като свързващ протеин на РХ (РХСП) (7). Тези изследвания изясниха представите ни за начина на действие на РХ – той въздейства както чрез IGF-I, така и самостоятелно върху растежния хрущял, а IGF-I се стимулира и от други фактори, освен от РХ (естрогени, механично натоварване, хранителен статус). Както посочихме, според модела на Karlberg, в кърмаческа възраст е основно хранителното регулиране на IGF-I. При здрави кърмачета РХСП е нисък и не се увеличава сигнификантно до 3 мес. възраст. Дори при временно нарушение в хранителния статус нивата на РХ, РХСП и IGF-I се променят. При квашиоркор и маразм РХ е повишен, а РХСП и IGF-I – сигнификантно понижени при базални условия. След хранителна рехабилитация РХ допълнително се повишава, свързващите го протеин намалява още, а IGF-I се повишава (20). Подобна е находката при децата с идиопатичен нисък ръст. При онези от тях с данни за рецепторен дефект (нисък РХСП), се наблюдава сигнификантно по-висока секреция на РХ и по-ниска IGF-I секреция (5).

Секрецията на **полови стероиди** е много висока през първата година от живота, особено при момчетата („минипубертет“), след което силно намалява до началото на пубертета. Пример за малкото значение на половите стероиди в детст-

вото е липсата на отклонения в ръста и теглото при такива значими нарушения в секрецията на половите стероиди, каквито са анорхията и синдрома на Kallmann. Много по-голямо е значението на надбъбречнокоровата секреция. Свързаната с развитието на zona reticularis увеличена стероидна секреция около 6-8 год. възраст (adrenarche) води до успоредно ускоряване в линейния растеж, съзряването и предпубертетно увеличение на мастната маса (17). Предполага се, че надбъбречните хормони стимулират секрецията на РХ, както и че имат директно анаболно и стимулиращо растежа на костите и мускулите въздействие.

Нормалната секреция на **тиреоидни хормони** е също важна за растежа в кърмаческа и детска възраст. Те имат директен ефект върху растежния хрущял, както и медиращ генната експресия на РХ ефект. Всъщност, един от първите доловими белези на придобит (автоимунен) хипотиреоидизъм при деца е намаляване до пълно прекратяване на линейния растеж. Успоредно рязко спиракостното съзряване. Последният диагностициран в нашата клиника случай на автоимунен хипотиреоидизъм е момиче на 9 год., което не е порастнало с нито 1 cm от 6,5 год. възраст! За периода теглото му се е увеличило само с 2 kg, косата е пораснала с 1 cm. Сменени са 2 млечни зъба на 6 год., след което процесът се е прекратил, което е повод стоматолог да се насочи към наличното заболяване. При употреба на растежни криви в практиката това не би било възможно.

Изборът на граница на патологичния ръст, която всъщност е основния критерий за дефиницията му, зависи от редица фактори – традиция, ресурси на здравната система (колкото по-висока е избраната граница, толкова по-голям е броят на случаите и съответно повече средства са нужни за изследване и проследяване), познаване на постнаталния риск, т.е. кои случаи наистина се нуждаят от проследяване, и пр. През годините критериите за нисък ръст варират между ръст под 10-я перцентил до ръст под т. нар. перцентил 4/1000 (11). У нас е прието да се приема нисък ръст, ако детето е извън границите на $-2 SD$ според използваните в момента референтни стойности. Напр. според горепосочения стандарт, ако едно момиче на 16 год. е 148,5 cm, то е в границите на нормалния ръст.

Именно поради това препоръчваме на личните лекари и педиатрите критичен подход във всеки конкретен случай. Ако посоченото момиче има таргетен ръст 163 ± 10 cm ($153 \div 173$ cm), то явно има проблем. Затова до рутинното въвеждане на растежната крива препоръчваме на педиатрите и личните лекари да насочват веднага към ендокринолог всяко дете, при което освен ниския ръст има и други отклонения (напр. изоставане в нервно-психическото развитие, затлъстяване, лицев и зъбен дизморфизъм, неврологична симптоматика и пр.). Активно да се търсят и лекуват др. хронични заболявания, като ендокринолозите може да помогне за проследяването и прогнозата при такива деца. В останалите случаи е необходимо да се проследи растежна скорост в рамките на 6-12 месеца и да се търси помощ, ако се установи прогресиращото и забавяне. Такъв подход ще доведе до по-ранна и по-точна диагностика, а оттам ще увеличи и възможностите за адекватно лечение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Аршинкова М, К Коприварова. Инсулиноподобни растежни фактори и характеристика на оста GH-IGFs в детската възраст. *Педиатрия* 2002, 2: 8-12
2. Йотова В. Ефект от ниските телго и ръст при раждане върху постнаталния растеж и някои маркери на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск у юноши. *Докт. дис.*, София, 2002 год.
3. Йотова В., К. Петрова. Методи за оценка на линеарния растеж. Употреба и значение на растежните стандарти в практиката. *Хигиена и здравеопазване* 2001; 44 (1): 48-53
4. Arnold C, M Kramer, C Hobbs et al. Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol* 1991, 134: 604-13
5. Attie KM, LMS Carlsson, AC Rundle, B Sherman for the National Cooperative Growth Study. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995, 127: 244-50
6. Bhargava S, S Ramji, U Srivastava et al. Growth and sex maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr* 1995, 32: 963-70
7. Carlsson L. Growth hormone binding protein in short children. *Acta Paediatr* 1996, 417: 105-107
8. Clark RG, D Mortensen, D Reifsynder et al. Recombinant human insulin-like growth factor binding protein-3 (rhIGFBP-3): effects on the glycemic and growth promoting activities of rhIGF 1 in the rat. *Growth Regul* 1993, 3: 50-52

9. Cole T, M Bellizzi, K Flegal, W Dietz. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000, 320: 1-6
10. Dunger D, L Ahmed, K Ong. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002, 58 Suppl. 1: 66-71
11. Freeman JV, TJ Cole, S Chinn et al. Cross-sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 25-29
12. Gibson A, S Carney, N Wright, J Wales. Measurement and the newborn infant. *Horm Res* 2003, 59 Suppl. 1: 119-28
13. Hasegawa Y, T Hasegawa, K Fujii et al. High ratios of free to total insulin-like growth factor-I in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 156-58
14. Hermanussen M, J Cole. The calculation of target height reconsidered. *Horm Res* 2003, 59: 180-183
15. Hindmarsh PC and CGD Brook. Normal growth and its endocrine control. In: *Clinical Paediatric Endocrinology*. Ed: CGD Brook. *Blackwell Science*, London, 1995; pp. 85-106
16. Ong K, M Preece, P Emmett et al. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002, 52: 863-67
17. Stirling HF and CJH Kelnar. Growth in infancy and childhood. In: *Growth disorders. Pathophysiology and treatment*. Eds. CJH Kelnar, MO Savage, HF Stirling, P Saenger. *Chapman & Hall, London*, 1998, pp. 159-78
18. Tanner J. The assessment of growth and development in children. *Arch Dis Child* 1952; 27: 10-33
19. Whitacker R, M Pepe, J Wright et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998, 101: E5 /18
20. Zamboni G, D Dufillot, F Antoniazzi et al. Growth hormone-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res* 1996, 39: 411-14 /19

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Виолета Йотова, доктор
Кат. по педиатрия и медицинска генетика
К-ка по детска ендокринология,
МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД Бул. „Хр. Смирненски“
1, 9010 Варна Тел.: 052/302 851, втр. 322; e-mail:
< iotovi@ms.ieee.bg >

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Violeta Iotova, MD
Dept. Of Pediatrics and Medical Genetics
Clinic of Pediatric Endocrinology, University Hospital „St. Marina“ Bul. „H. Smirnenski“ 1
Tel.: 052/302 851/ext. 322; e-mail:
< iotovi@ms.ieee.bg >

Епидемиологични и икономически проучвания на диабета и неговото лечение

О. Палавеев¹, Зл. Димитрова¹, Вл. Христов², Зл. Петрова³, С. Илиева³

МУ – Фармацевтичен факултет¹, МУ – МБ „Александровска“²

Национална здравно-осигурителна каса

Epidemiological and economic research of diabetes and its treatment

O. Palaveev, Zl. Dimitrova, Vl. Christov, Zl. Petrova, S. Ilieva

Medical University – Faculty of Pharmacy, Medical University – University Hospital, National Health Insurance Fund

Резюме

Диабетът е скъпо струващо заболяване за отделния индивид и неговото семейство, за здравеопазването и за обществото. Според данни на СЗО грижите за диабетно болните поглъщат около 10 % от националния бюджет за здравеопазване в развитите страни, а в страни като Мексико - до 75 %. НЗОК у нас заделя за лечението на захарния диабет като отчита неговата социална значимост около 20 % от средствата, предназначени за медикаменти.

Настоящото проучване има за цел да анализира заболеваемостта от захарен диабет у нас както и да оцени качеството на лекарственото лечение на диабетно болните в доболничната помощ. Използвани методи в проучването са: анализ на документи, табличен, графичен, статистически - корелационен и вариационен анализ и епидемиологичен – срезово проучване.

Abstract

Diabetes is an expensive disease for the single patient and its family, for the healthcare system and for the society. According to the WHO's data the care for the diabetes patients costs about 10% from the national health budget of the developed countries, and for the countries such as Mexico - nearly 75%. The Bulgarian National Health Insurance Fund allocates funds for the treatment of diabetes about as 20% from all financial resources for drugs, because of the disease social significance.

This study aims to analyze the diabetes morbidity in Bulgaria as well as to assess the quality of the drug treatment of the diabetes patients in the prehospital care. The following methods are applied: documental analysis, table, graphical, statistical-correlation and variation analysis and epidemiological – cross-section research.

Резултатите от проучването разкриват непрекъснато нарастване на болестността от захарен диабет, която следва световната тенденция. Определен е дялът на пациентите според типа на диабета. Изяснени са някои регионални и възрастово-полови различия. Данните от срезното проучване обхваща 10% от амбулаторно лекуваните пациенти със захарен диабет в края на 2003 г. и позволяват да се определят най-често изписваните лекарствени продукти, най-често използваните терапевтични схеми и разкриват незадоволителен гликемичен контрол средно за страната. Тези резултати обуславят необходимостта от промяна в стратегията – скрининг, ранно диагностициране и интензифициране на лекарственото лечение с цел забавяне на усложненията и подобряване на контрола на заболяването и качеството на живот на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, епидемиология, фармакоикономика.

Въведение

Епидемиологичните изследвания върху заболяемостта от диабет и на основните формиращи я фактори показват, че захарният диабет е заболяване с широко разпространение, важно социално значение и многофакторна обусловеност.

Хетерогенността на патологичните механизми на възникването и развитието на това хронично ендокринно-метаболитно заболяване определя както комплексния терапевтичен подход, така и различията в терапията за различните типове диабет (диетолечение, физическа активност, обучение на пациентите и фармакотерапия с перорални антидиабетни продукти и/или с инсулин).

Икономическите показатели за употребата на антидиабетни продукти са в тясна зависимост от разпространението и лечението на диабета. Различното потребление се свързва с културата, традициите, различия в образователната система и в социалната и икономическата ситуация в страните. Медикаментозната терапия на диабетно болните заема основно място в цялостно-

The results from the study show permanent increase in the diabetes morbidity that follows the world tendencies. The patients' proportion according to their diabetes type is determined. Several regional and age-gender differences are cleared. The data from the cross-sectional research that includes 10 % from all the out patients diabetics for 2003 allow to determine the most frequently prescribed drugs, the most frequently used therapeutic schemes and reveal unsatisfactory glycemetic control on the average for the country. These results determine the necessity of changes in the strategy – screening, early diagnostics and intensification of the drug treatment that will delay the complications and improve the patients' quality of life.

KEY WORDS: diabetes mellitus, Pharmacotherapy follow-up epidemiology, pharmacoeconomics.

то му лечение и е в тясна зависимост от структурата на заболяемостта и на системата на здравеопазване.

Цел.

Целта на проучването е да се анализира заболяемостта и болестността от захарен диабет у нас както и да се оцени качеството на лекарственото лечение на диабетно болните в доболничната помощ от специалисти ендокринолози в системата на НЗОК.

Материали и методи.

Първата част от проучването е извършена по данни на Националния център по здравна информация за периода 1943-2003 г. Данните са обработени и представени в табличен и графичен вид.

Втората част от проучването е извършена в 28 РЗОК за периода м.септември - м.ноември 2003 г. и обхваща 10% от преминалите на диспансерен преглед диабетно болни при специалист ендокринолог (14543 болни). Обследвана е кръвната захар на гладно като специфичен индикатор на качеството на терапията им. Това не е най-обективния критерий, но поради липса

на реимбурсация на Нв А_{1с} това е единствения начин за преценка при проведеното срезово епидемиологично проучване. Данните са обработени по метода на вариационния и корелационния анализ.

Резултати и обсъждане

1. Анализ на заболяемостта и терапевтичните подходи при лечение на захарния диабет в България.

Значимостта на проблема захарен диабет в нашата страна е оценена през 70 - 80-те години на миналия век. До този период има само единични разработки.

През 1987 г. захарният диабет е включен в Националната програма на МЗ за борба със социално-значимите заболявания. Основание за това е широкото му разпространение, тъй като той е на трето място след сърдечно-съдовите и злокачествените заболявания, както и постоянно нарастващата заболяемост и тежките хронични усложнения. Във връзка с това проучването и определянето на тенденциите в заболяемостта, както и количествените характеристики на употребата на антидиабетните лекарствени продукти са от важно значение за медицинската наука и практика.

По официално предоставените ни данни у нас се наблюдава постоянно увеличаване на заболяемостта, а в следствие на това и на болестността от захарен диабет (Табл. 1), която за периода от 1993-2003 г. се е увеличила 1,5 пъти.

Въпреки че болестността непрекъснато се увеличава трябва да се има предвид, че това са само известните случаи, а реалният им брой е около 2 пъти по-голям.

Реалната болестност у нас е с по-висок процент. Това се вижда от по-нови данни на СЗО за разпространението на диабета в страните от Централна, Източна и Южна Европа (2), Турция – 7,2 %; България, Литва, Румъния, Словакия и Словения – по 4 %; Хърватска – 3 %; Полша и Унгария – по 5 % и Чехия – 6 %.

Наблюдават се значителни различия в болестността в отделни райони на страната по данни, предоставени от Националния център по здравна информация. (Табл. 2)

Около средния показател за страната през 1998 г. се намират София-област, Хасково,

Таблица 1. Болестност от захарен диабет за периода 1947-2003 г.

Table 1. Prevalence of diabetes for the period 1947-2003

| Години Years | Брой болни Number of patients |
|-----------------|----------------------------------|
| 1947 | 2336 |
| 1982 | 89359 |
| 1988 | 112000 |
| 1992 | 150000 |
| 1993 | 110237 |
| 1994 | 110582 |
| 1995 | 110820 |
| 1996 | 126068 |
| 1997 | 133258 |
| 1998 | 134155 |
| 1999 | 141693 |
| 2000 | 147252* |
| 2001 | 153107* |
| 2002 | 158962* |
| 2003 | 164818* |

Източник:

Национален център по здравна информация. (1993-2003 г.) *Данните са получени чрез екстраполация.

According to the National health register. (1993-2003) *The data are made by extrapolation.

Перник и Шумен. Най-висока е болестността в Пловдивски и Видински региони, а най-ниска – в Бургаски, Силистра и Смолян. Около средния показател за страната през 2000 г. се намират Враца, Габрово и Хасково. Най-висока е болестността в Плевен, Търново и Варна, а най-ниска – в Монтана, Сливен и Силистра. Различията в регионалното разпространение на заболяването определят и различия в регионалната употреба на антидиабетните лекарствени продукти. Относителният дял на жените, болни от диабет е по-висок спрямо мъжете и за двете сравнявани години (за 1998 г. – 58,5% и за 2000 г. – 58,3%). Най-висок е относителният дял на жените в Пазарджик (съотв. 62,12% за 1998 г. и 61,12% за 2000 г.) – над средния за страната, а най-нисък – в Силистра (54,94% за 1998 г. и

Таблица 2. Разпределение на регистрираните диабетици в България по области и по пол за периода 1998-2000 г.

Table 2. Distribution of registered diabetic patients in Bulgaria, according to the regions and gender for the period 1998-2000

| № | Области Regions | 1998 г. | | | 2000 г. | | |
|--------------------------|--------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| | | Мъже Males | Жени Females | Общо Total | Мъже Males | Жени Females | Общо Total |
| 1 | Благоевград | 1806 | 2292 | 4069 | 2175 | 2747 | 4922 |
| 2 | Бургас | 1469 | 2116 | 3585 | 2529 | 3540 | 6069 |
| 3 | Варна | 3721 | 5349 | 9070 | 3945 | 5600 | 9545 |
| 4 | В.Търново | 2040 | 3047 | 5087 | 2642 | 3812 | 6454 |
| 5 | Видин | 1133 | 1458 | 2591 | 898 | 1184 | 2082 |
| 6 | Враца | 1485 | 2055 | 3540 | 1848 | 2434 | 4282 |
| 7 | Габрово | 1541 | 2373 | 3914 | 1027 | 1551 | 2578 |
| 8 | Добрич | 1068 | 1514 | 2582 | 1167 | 1619 | 2786 |
| 9 | Кърджали | 660 | 915 | 1575 | 717 | 985 | 1702 |
| 10 | Кюстендил | 882 | 1162 | 2044 | 804 | 1074 | 1878 |
| 11 | Ловеч | 1034 | 1468 | 2502 | 1249 | 1709 | 2958 |
| 12 | Монтана | 1480 | 1911 | 3391 | 1235 | 1563 | 2798 |
| 13 | Пазарджик | 1466 | 2404 | 3870 | 2235 | 3513 | 5748 |
| 14 | Перник | 872 | 1308 | 2180 | 834 | 1229 | 2063 |
| 15 | Плевен | 2833 | 3873 | 6706 | 3186 | 4372 | 7558 |
| 16 | Пловдив | 5481 | 8146 | 13627 | 6103 | 9042 | 15145 |
| 17 | Разград | 825 | 1203 | 2028 | 983 | 1356 | 2339 |
| 18 | Русе | 2017 | 2830 | 4847 | 2267 | 3175 | 5442 |
| 19 | Силистра | 630 | 768 | 1398 | 367 | 400 | 767 |
| 20 | Сливен | 1224 | 1512 | 2736 | 932 | 1274 | 2206 |
| 21 | Смолян | 661 | 803 | 1464 | 832 | 957 | 1789 |
| 22 | София-град | 8006 | 11008 | 19014 | 7004 | 9900 | 16904 |
| 23 | София-област | 1633 | 2343 | 3976 | 1955 | 2665 | 4620 |
| 24 | Ст. Загора | 1775 | 2371 | 4146 | 2257 | 2905 | 5162 |
| 25 | Търговище | 776 | 1054 | 1830 | 1057 | 1464 | 2541 |
| 26 | Хасково | 1769 | 2474 | 4243 | 1692 | 2346 | 4038 |
| 27 | Шумен | 1260 | 2006 | 3266 | 1629 | 2429 | 4058 |
| 28 | Ямбол | 743 | 1068 | 1811 | 971 | 1424 | 2395 |
| България/Bulgaria | | 50290 | 70831 | 121121 | 54560 | 76269 | 130829 |

52,15 % за 2000 г.). Разпределението на диабетно болните в България по типове диабет е представено на таблица 3.

Данните от таблица 3 сочат, че болните от захарен диабет тип I заемат 17,7 % от общия брой диабетици, болните от захарен диабет тип

II – 80% и на болните с друг тип захарен диабет се падат 2,3 %. Тези данни най-общо съответстват на световните, като се наблюдава лек превес на тип I, очевидно поради неточните данни за болните от тип II диабет.

Данните от таблица 4 показват, че най-голям относителен дял заемат възрастовите групи 30-45 г. и 45-60 год. или над 50% от болните са в работоспособна възраст.

Основен терапевтичен подход в нашата страна остава лечение с инсулин при диабет тип I и орални антидиабетни продукти при тип II и интензифицирано лечение с включване и на инсулин при диабет тип II.

Таблица 3. Разпределение на регистрираните диабетици в България по области и по тип диабет за периода 1998-2000 г.
Table 3. Distribution of registered diabetic patients in Bulgaria, according to the regions and type of diabetes for the period 1998-2000

| № | Области Regions | 1998 г. | | | | 2000 г. | | | |
|--------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------|---------------|
| | | Тип I Type I | Тип II Type II | Друг Other | Общо Total | Тип I Type I | Тип II Type II | Друг Other | Общо Total |
| 1 | Благоевград | 837 | 3216 | 45 | 4098 | 835 | 4031 | 56 | 4922 |
| 2 | Бургас | 655 | 2744 | 186 | 3585 | 1386 | 4444 | 239 | 6069 |
| 3 | Варна | 820 | 8025 | 225 | 9070 | 776 | 8634 | 135 | 9545 |
| 4 | В.Търново | 357 | 4592 | 138 | 5087 | 425 | 5982 | 47 | 6454 |
| 5 | Видин | 605 | 1796 | 190 | 2591 | 825 | 1252 | 5 | 2082 |
| 6 | Враца | 459 | 2877 | 204 | 3540 | 1056 | 3190 | 36 | 4282 |
| 7 | Габрово | 528 | 3316 | 70 | 3914 | 584 | 1967 | 27 | 2578 |
| 8 | Добрич | 371 | 2054 | 157 | 2582 | 412 | 2263 | 111 | 2786 |
| 9 | Кърджали | 250 | 1292 | 33 | 1575 | 221 | 1475 | 6 | 1702 |
| 10 | Кюстендил | 186 | 1794 | 64 | 2044 | 420 | 1373 | 85 | 1878 |
| 11 | Ловеч | 479 | 2007 | 16 | 2502 | 301 | 2587 | 70 | 2958 |
| 12 | Монтана | 734 | 2545 | 112 | 3391 | 752 | 1972 | 74 | 2798 |
| 13 | Пазарджик | 804 | 2895 | 171 | 3870 | 1814 | 3787 | 147 | 5748 |
| 14 | Перник | 308 | 1771 | 101 | 2180 | 289 | 1740 | 34 | 2063 |
| 15 | Плевен | 662 | 5908 | 136 | 6706 | 284 | 7265 | 9 | 7558 |
| 16 | Пловдив | 1839 | 11534 | 254 | 13627 | 1326 | 13750 | 69 | 15145 |
| 17 | Разград | 245 | 1607 | 176 | 2028 | 375 | 1931 | 33 | 2339 |
| 18 | Русе | 1932 | 2870 | 45 | 4847 | 2692 | 2748 | 2 | 5442 |
| 19 | Силистра | 199 | 1152 | 47 | 1398 | 117 | 497 | 153 | 767 |
| 20 | Сливен | 411 | 2254 | 71 | 2736 | 235 | 1831 | 140 | 2206 |
| 21 | Смолян | 274 | 1173 | 17 | 1464 | 359 | 1405 | 25 | 1789 |
| 22 | София-град | 2711 | 14955 | 1348 | 19014 | 4146 | 12009 | 749 | 16904 |
| 23 | София-област | 891 | 2865 | 220 | 3976 | 1033 | 3272 | 315 | 4620 |
| 24 | Ст. Загора | 632 | 3386 | 128 | 4146 | 556 | 4384 | 222 | 5162 |
| 25 | Търговище | 219 | 1534 | 77 | 1830 | 214 | 2260 | 67 | 2541 |
| 26 | Хасково | 850 | 3190 | 203 | 4243 | 814 | 3099 | 125 | 4038 |
| 27 | Шумен | 386 | 2832 | 48 | 3266 | 649 | 3335 | 74 | 4058 |
| 28 | Ямбол | 571 | 1223 | 17 | 1811 | 243 | 2135 | 17 | 2395 |
| България/Bulgaria | | 19215 | 97407 | 4499 | 121121 | 23139 | 104618 | 3072 | 130829 |

Таблица 4. Разпределение на регистрираните диабетици в България по възрастови групи, пол и тип диабет за периода 1998-2000 г.
Table 4. Distribution of registered diabetic patient in Bulgaria, according to the age, gender and type of diabetes for the period 1998-2000

Разпределение на мъжете по тип захарен диабет / Males

| Възрастова група (години) Age group (years) | 1998 г. | | | 2000 г. | | |
|--|-----------------|-------------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------|
| | Тип I Type I | Тип II Type II | Общо Total | Тип I Type I | Тип II Type II | Общо Total |
| 0-15 | 373 | 44 | 417 | 338 | 14 | 352 |
| 15-30 | 1372 | 104 | 1476 | 1333 | 73 | 1406 |
| 30-45 | 1880 | 1383 | 3263 | 1915 | 1324 | 3239 |
| 45-60 | 2589 | 10760 | 13349 | 3050 | 10776 | 13826 |
| 60-75 | 2652 | 22051 | 24703 | 3673 | 23149 | 26822 |
| над 75/ over 75 | 347 | 4783 | 5130 | 787 | 6826 | 7613 |
| Общо/Total | 9213 | 39125 | 48338 | 11096 | 42162 | 53258 |

Разпределение на жените по тип захарен диабет / Females

| Възрастова група (години) Age group (years) | 1998 г. | | | 2000 г. | | |
|--|-----------------|-------------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------|
| | Тип I Type I | Тип II Type II | Общо Total | Тип I Type I | Тип II Type II | Общо Total |
| 0-15 | 376 | 82 | 458 | 347 | 10 | 357 |
| 15-30 | 1163 | 140 | 1303 | 1122 | 67 | 1189 |
| 30-45 | 1247 | 1486 | 2733 | 1284 | 1270 | 2554 |
| 45-60 | 2523 | 14062 | 16585 | 2803 | 13689 | 16492 |
| 60-75 | 3951 | 34230 | 38181 | 5027 | 35481 | 40508 |
| над 75 / over 75 | 688 | 8000 | 8688 | 1449 | 11882 | 13331 |
| Общо/ Total | 9948 | 58000 | 67948 | 12032 | 62399 | 74431 |

Влиянието на типа диабет и на терапевтичните подходи върху употребата на антидиабетни продукти през 1992 г. по данни на проф. д-р Др. Коев – тогава национален консултант при Клиничен център по ендокринология - Клиника по диабетология показва, че най-голям е броят на болните, употребяващи перорални антидиабетни лекарства (58,14 %), следвани от болните, лекувани с инсулин (23,30 %) и тези на диета (18,56 %).

Към 1.01.2003 г. реалният брой на болните от диабет в България е около 180 000. С инсу-

лин се лекуват около 55 000 (30,56 %), с ОАДЛП се лекуват 115 000 (63,89 %) (с инсулин + ОАДЛП се лекуват 10 000 – 5,66 %) и само на диета са около 10 000 (5,56 %).

Анализът на хоспитализациите по повод на диабет през последните 10 години показва устойчиви нива в интервала 23000-24500 годишно, (табл. 5)

Таблица 5. Хоспитализирани случаи на болни от диабет в България за периода 1993-2003 г.

Table 5. Hospitalized cases of diabetic patients in Bulgaria for the period of 1993-2003

| Година Years | Брой болни Number of patients |
|-----------------|----------------------------------|
| 1993 | 24081 |
| 1994 | 23165 |
| 1995 | 23677 |
| 1996 | 22831 |
| 1997 | 19155 |
| 1998 | 23890 |
| 1999 | 24022 |
| 2000 | 25824 |
| 2001 | 24693 |
| 2002 | 23161 |
| 2003 | 23905 |

Източник:

Национален център по здравна информация
According to the National health register

2. Оценка на резултатите от диспансеризацията и лечението на болни от захарен диабет от специалисти ендокринолози в доболничната медицинска помощ.

С цел да се изследва качеството на доболничната помощ и да се оцени съществуващата организация на диспансерно наблюдение и лечение на диабетите от специалистите в системата на НЗОК, колективът събра и анализира данните от лечението и диспансеризираното наблюдение на пациенти със захарен диабет от специалистите ендокринолози чрез 28 РЗОК в страната за периода септември-ноември 2003 г. Обект на проверката са избрани по случаен принцип 10% от диспансеризираните при съответния спе-

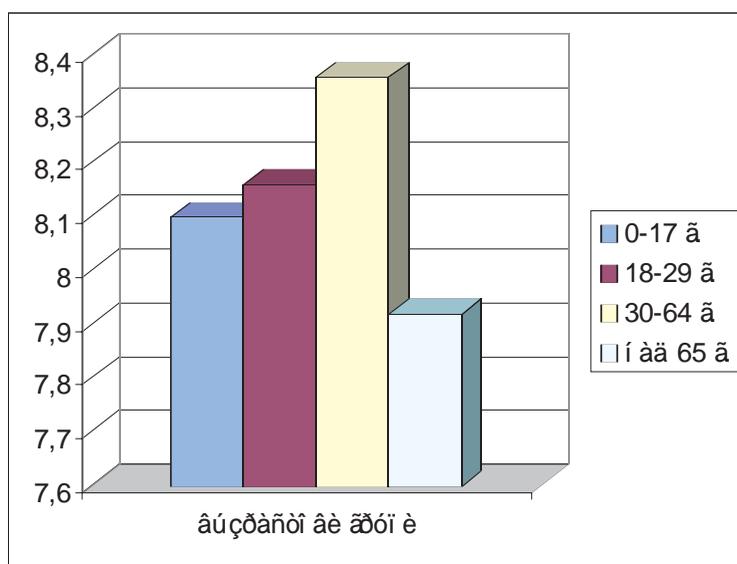
циалист задължително здравно осигурени лица със захарен диабет, преминали на преглед през посочения период.

Общият брой на проследените диабетици е 14,354. Анализирани са общо 21 432 изследвания. Делът на диабетите във възрастовата група 30-64 г. е почти равен на този на групата над 65 г. (съответно 9663 и 10070). Във възрастовата група 0-17 г. са обхванати 501 души и в групата 18-29 г. – 1011 пациенти. За референтни стойности на кръвна-та захар са използвани препоръките на European Diabetes Policy Group (1999 г.). На фиг 1 са представени стойностите на гликемията на гладно по възрастови групи. Незадоволителните резултати при по-младите пациенти (8,16 - 8,19 mmol/l) могат да предизвикат по-голяма честота на диабетни усложнения поради продължителен лош контрол на диабета. Очевидно и у нас има потребност от обучение на пациентите за по-добър контрол на лечението и даване на съвети за ограничаване на рисковите фактори.

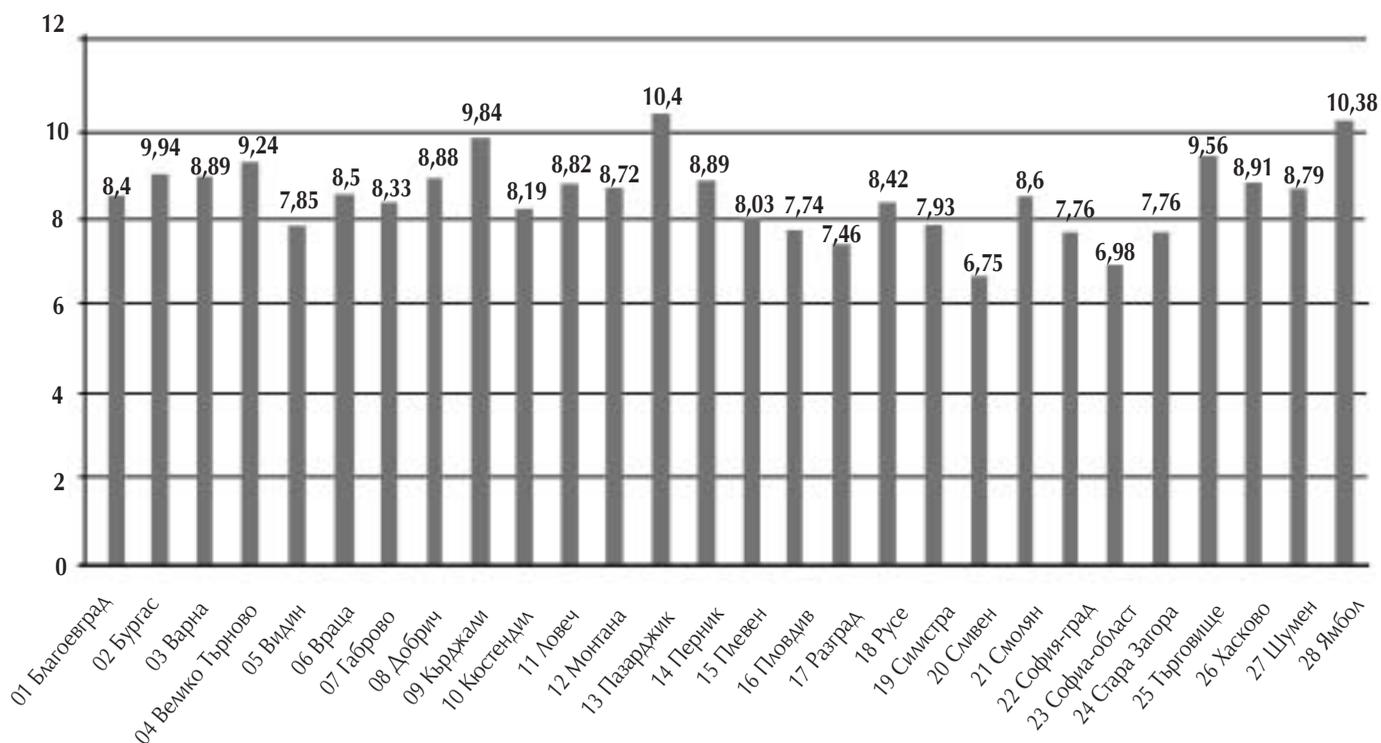
На Фиг. 2 са представени средните стойности на кръвната захар по данните от РЗОК. Средната стойност за страната е $8,14 \pm 2,79$, което е показател за лош гликемичен контрол на групата пациенти като цяло. Като особено незадоволителни резултати могат да се посочат в РЗОК Пазарджик (10,40), Търговище (9,56) и Ямбол (10,38). Стойности около референтните отчитат РЗОК Сливен (6,75) и София-област (6,98).

Фигура 1. Средна стойност на кръвната захар (mmol/l) по възрастови групи.

Figure 1. Mean blood sugar value (mmol/l) according to the age groups



Кръвна захар ммол/л



Фигура 2. Средни нива на кръвната захар в ммол/л (по РЗОК)

Figure 2. Mean blood sugar levels (mmol/l) according to the Regional Health Insurance Fund

Анализът на резултатите от проведеното проучване разкрива, че:

- пациентите, които са потърсили помощ от специалист по повод хипогликемия (кръвна захар под 3,5%) са 0,7% от общия брой обхванати в проучването;

- дялът на болните с добра компенсация на диабета е 25,87% (кръвна захар 3,5-6,5 mmol/l);

- а с лош контрол – 72,43% (кръвна захар над 6,5 mmol/l).

След въвеждането от НЗОК тази година по-коректния показател HbA_{1c} за качествена оценка на гликемичния контрол се налага необходимостта от неговото изследване в едно продължително проспективно проучване за оценка на терапевтичните резултати за пациенти със захарен диабет в доболничната медицинска помощ. С участието на фармацевти от аптеките, оказващи фармацевтични грижи на тези пациенти ще се документират терапевтичните ползи от подобно ап-

точно обслужване и икономически ползи за контрол на разходите за лечението им.

Проучването определя и десетте най-предписвани лекарствени препарати – Insulatard HM, Insulatard Novolet, Mixtard 30 Novolet, Mixtard 30 HM, Siofor 850 mg., Humulin NPH, Actrapid HM, Maninil 3,5 mg, Insulatard HM Novolet, Novorapid и най-често използваните комбинации за лечение на захарния диабет (Фиг. 3 и 4).

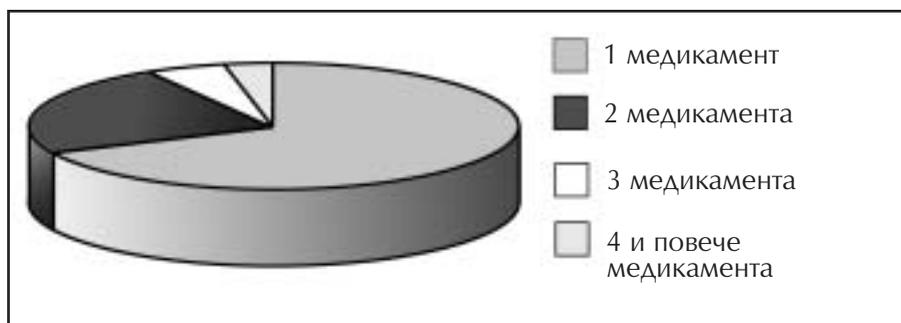
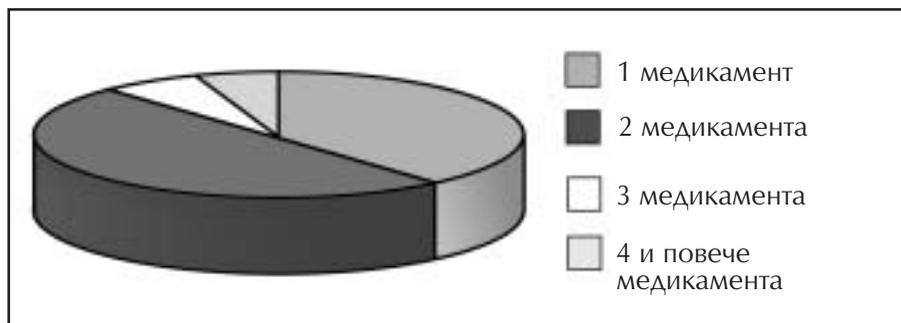
Прави впечатление, че и при двете групи преобладава монотерапията въпреки лошия терапевтичен резултат. Това показва, че не се търси оптимална комбинация от медикаменти за всеки пациент.

Заплатените суми за лекарствени препарати от НЗОК през 2003 г. са както следва:

| | |
|-----------|---------------|
| Инсулини | 33437 179лв. |
| Перорални | 9 968 281 лв. |
| Статини | 1 739 241 лв. |

Фигура 3. Брой на използваните медикаменти (%) в групата с кръвна захар между 3,5 ммол/л и 6,5 ммол/л

Figure 3. Number of used medications (%) in the group with blood sugar between 3,5 mmol/l and 6,5 mmol/l



Фигура 4. Брой на използваните медикаменти (%) в групата с кръвна захар над 6,5 ммол/л.

Figure 4. Number of used medications (%) in the group with blood sugar above the 6,5 mmol/l

За отделните орални лекарствени продукти, изплатените суми през 2003 г. са дадени на таблица 6. Най-голяма е стойността за metformin (3 767 523 лв.), следвана от gliclazide и glibenclamide (съответно 1 907 148 лв., 1 318 88 лв. и 1 053 580 лв.)

Таблица 6.

Table 6.

| Лекарствен продукт Medicament | Изплатена сума (лв.) Pay up sum (lv) |
|----------------------------------|---|
| Glimepirid | 1 907 148 |
| Repaglinid | 458 479 |
| Gliclazidum | 1 318 888 |
| Glipizidum | 217 484 |
| Roziglitazon | 763 837 |
| Glibenclamid | 1 053 580 |
| Metformin | 3 767 523 |
| Acarbosa | 439 736 |

Изводи

Проведените проучвания и анализът на данните от тях налагат няколко сериозни изводи:

➤ Епидемиологичните проучвания показват нарастване на заболяемостта и болестността от захарен диабет и у нас като в по-значителна степен се засягат жените, с най-висок относителен дял (над 80%) е диабет тип II и болните са предимно в трудоспособна възраст.

➤ Не се провежда адекватна терапия на диабетно болните в млада възраст, което ще доведе до по-чести и тежки усложнения на болестта и повече средства за нейното бъдещо лечение.

➤ Организацията на реимбурсиране на ЛП от НЗОК (отпускане само на един препарат с протокол) оказва влияние върху терапевтичните схеми (преобладава монотерапията), което пречи да се използват рационално възможностите на комбинираната терапия. Необходими са промени в НРД и Наредбата за диспансеризация с оглед подобряване дейността на специалистите.

➤ Независимо, че се разполага със съвременни и качествени лекарствени продукти, ре-

зултатите от лекарствената терапия са незадоволителни, тъй като (72 % от наблюденията) почти всички РЗОК отчитат лош контрол на кръвната захар. Това налага необходимостта за изследване на показателя HVA_{1C} за качествена оценка на гликемичния контрол, въведен тази година от здравната каса. От това следва да се задълбочат връзките общопрактикуващ лекар (ОПЛ)-пациент, ОПЛ-специалист, специалист-пациент, лекар-фармацевт, фармацевт-пациент. Трябва да се отдели повече внимание на обучението на болните за самоконтрол, спазване на диетата и физическо натоварване и ограничаване на рисковите фактори за развитие на заболяването.

➤ Не са извършвани ФИ оценки на лекарствената терапия на диабетно болните, както и на качеството им на живот и снижаване на индивидуалната им производителност на труда поради захарния диабет. Подобни оценки могат да бъдат използвани за ефективно използване на ресурсите, за скрининг и ранно диагностициране и лечение и предотвратяване или отлагане на усложненията, за профилактични програми и вземане на решения за лекарствена терапия.

Не случайно в повечето западноевропейски страни първите проекти за фармацевтични грижи в аптеките обхващат болните от диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Петрова, З., С. Илиева, Андонова, В. Христов, Н. Николов, И. Полянски, К. Дошков, Оценка на резултатите от диспансеризацията и лечението на болни със захарен диабет от специалисти в доболничната медицинска помощ, *Ендокринология*, vol. IX, suppl. to 2, 2004, с. 17
2. СЗО, Препоръки за лечението на пациенти със захарен диабет тип II в региона на Централна, Източна и Южна Европа. Будапеща, м. януари, 2000 г.
3. Kuuncr R. The American health care system: employer-sponsored health coverage. *N Engl J Med* 1999; 340: 24X-52
4. Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(1 Pt I): 1-7
5. Burton W., Conti D. The real measure of productivity. *Bus Health* 1999; 1 7 (1 1) : 34-6
6. Johannesson M. The willingness to pay for health changes, the human-capital approach and the external costs. *Health Policy* 1996; 36: 231-44
7. Koopmanschap MA, van Ineveld BM. Towards a new approach for estimating indirect costs of disease. *Soc Sci Med* 1992; 34: 1005-10
8. Mushkin S. Health as an investment. *J Polit Econ* 1962; 70: т29-7
9. Ferrari M. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998 Jim; 13 (6): 667-76
10. Koopmanschap MA., Rutten FF. 8. Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. *Pharmacoeconomics* 1993;4 (0): 446-54
11. Rohinson JC. Philosophical origins of the economic valuation of life. *Milbank Q* 1986: 64: 133-55
12. Koopmanschap MA., Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996; 10(5): 460-6

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Зл. Димитрова
МУ-София, Фармацевтичен факултет
Катедра „Организация и икономика
на фармацията“
ул. „Дунав“ № 2 1000 София тел.: 9336 574

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zl. Dimitrova
MU-Sofia, Faculty of Pharmacy
Department of Social Pharmacy
2 Dunav str. 1000 Sofia, BG + 9236 574

Съотношението алдостерон/ренин – надежден тест за диагностициране на първичен алдостеронизъм

С. Захаријева, Г. Кирилов, А. Еленкова, К. Калинова¹

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

¹Нов Български университет, София

Aldosterone/renin ratio: reliable test for diagnostics of primary aldosteronism

S. Zaharieva, G. Kirilov, A. Elenkova, K. Kalinov¹

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

¹New Bulgarian University, Sofia

Резюме

Първичният алдостеронизъм е рядко заболяване, извяващо се в болшинството от случаите с артериална хипертония, хипокалиемия и метаболитна алкалоза. Нормокалиемичните форми са между 7 % и 61 % (по данни на различни автори). Съотношението алдостерон/ренин е по-надежден и по-удобен тест за поставяне на диагнозата ПА в сравнение със стойностите на плазмената ренинова активност (ПРА) и плазмения алдостерон, преценени самостоятелно, както и в хода на динамичните тестове. Съотношението алдостерон/ренин показва малки денонощни колебания и зависи в по-малка степен от положението на тялото и натриевия внос. Цел на проучването беше да се определи съотношението алдостерон/ренин при болни с първичен алдостеронизъм и да се срав-

Abstract

Primary aldosteronism is a rare disease, presenting with arterial hypertension, hypokalemia and metabolic alkalosis in the majority of cases. Normokalemic forms are 7% to 61% (according to the data of different authors). Aldosterone/renin ratio is more reliable and appropriate test for diagnostics of primary aldosteronism in comparison with the levels of plasma renin activity and plasma aldosterone concentrations measured independently or in the course of dynamic tests. Aldosterone/renin ratio shows slight diurnal variations and is less dependent on body position and sodium intake. The aim of the study was to determine aldosterone/renin ratio in patients with primary aldosteronism and to compare it with the ratio in healthy subjects, patients with essential hypertension and patients with Cushing's syn-

ни с това при здрави контроли, болни с есенциална хипертония и синдром на Кушинг. Изследването беше проведено при 144 лица, разпределени в 4 групи. Група I се състоеше от 33 болни с първичен алдостеронизъм разпределени в 2 подгрупи: с аденом на Conn (n = 18) и с идиопатичен алдостеронизъм (n = 15); група II - 42 здрави контроли; група III - 33 болни с есенциална хипертония и група IV - 36 болни със синдром на Кушинг (2 подгрупи: с болест на Кушинг (n = 21) и с кортизол-продуциращ надбъбречен аденом (n = 15).

РЕЗУЛТАТИ: Съотношението алдостерон/ренин беше сигнификантно повишено при двете форми на първичен алдостеронизъм, за разлика от контролната група, болните с есенциална хипертония и болните със синдром на Кушинг. При болните с аденом на Conn съотношението алдостерон/ренин беше несигнификантно повишено спрямо това при болните с идиопатичен алдостеронизъм. Не се установиха съществени разлики в съотношението алдостерон/ренин между пациентите с болест на Кушинг и групата болни с надбъбречен аденом, продуциращ кортизол.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: алдостерон, ренин, първичен алдостеронизъм, аденом на Conn, плазменна ренинова активност

Увод

Първичният алдостеронизъм (ПА) с неговата класическа изява – хипертония, хипокалемия и метаболитна алкалоза е рядко заболяване и е причина за 0,05 – 2% от случаите с артериална хипертония (АХ) (5). През 1994 г. Gordon и сътр. (6) съобщават, че 8,5% от 199 нормокалемични хипертоници имат ПА. В следващите години се натрупаха данни, които показват, че ПА може да се прояви само с АХ, без хипокалемия, да протече напълно безсимптомно, поради което болните да бъдат отнесени погрешно към групата на есенциалната хипертония. Днес, все повече се налага становището, че ПА е една от най-честите форми на симптоматична АХ, тъй като е при-

чина за над 10% от случаите с АХ (10,12,26). Едва ли има реално повишение на ПА от времето, когато Conn го описва за първи път. По-вероятно е подобряването на диагностичните възможности да води до по-ефективен скрининг на това състояние (3,9). Нормокалемичните форми на ПА се движат по данни на различни автори от 7% до 61% (23,26). Ако скринингът за ПА се ограничи само за хипертоници със спонтанна или лесно провокираща се хипокалемия, голяма част от нормокалемичните болни с ПА могат да бъдат пропуснати.

Съотношението алдостерон/ренин се утвърди като по-надежден и по-удобен тест за поставяне на диагнозата ПА в сравнение със стойностите на плазмената ренинова активност (ПРА)

The study was performed on 144 subjects, formed in 4 groups. Group I consisted of 33 patients with primary aldosteronism subdivided in 2 groups: 18 patients with Conn's adenoma and 15 patients with idiopathic hyperaldosteronism; group II - 42 healthy subjects; group III - 33 patients with essential hypertension and group IV - 36 patients with Cushing's syndrome (21 with Cushing's disease and 15 with cortisol-producing adrenal adenoma).

RESULTS: Aldosterone/renin ratio was significantly increased in two forms of primary aldosteronism, in contrast to the control group, the patients with arterial hypertension and Cushing's syndrome. There was nonsignificant increase of aldosterone/renin ratio in patients with Conn's adenoma compared to the patients with idiopathic hyperaldosteronism. The differences in the aldosterone/renin ratio between the patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma group were statistically nonsignificant.

KEY WORDS: aldosterone, renin, primary aldosteronism, Conn's adenoma, plasma rennin activity

и плазмения алдостерон, преценени самостоятелно, както и в хода на динамичните тестове. При използване на съотношението алдостерон/ПРА честотата на ПА между нормокалемични болни с АХ се движи от 2,7 % до 32 % (1,4,6,12).

Съотношението алдостерон/ренин се базира на характерната дисоциация за ПА – висок плазмен алдостерон при ниска плазмена ренинова активност. Тази дисоциация е посочена от Conn при първото описание на заболяването и е отличителен белег на всички съвременни дефиниции на ПА. Съотношението алдостерон/ренин е въведено през 1981 г. от Hiramatsu и сътр. (8) с идеята да се открият болни с ПА не само между хипокалемичните, но и между нормокалемичните пациенти с АХ. За разлика от спорадично измерените нива на плазмения алдостерон, съотношението алдостерон/ренин показва малки денонощни колебания, малки вариации между различните дни, зависи по-малко от положението на тялото и натриевия внос. Независими екипи от различни страни съобщават, че при използване на съотношението алдостерон/ренин откриваемостта на ПА се е увеличила 10 пъти (2,8). Цел на настоящото проучване е да се изчисли съотношението алдостерон/ренин при болни с първичен алдостеронизъм и да се сравни с това при здрави контроли, болни с есенциална хипертония и болни със синдром на Cushing.

Пациенти и методи

В проучването бяха включени 144 лица, разпределени в 4 групи. Група I включваше 33 болни с първичен алдостеронизъм – 18 болни с аденом на Conn и 15 болни с идиопатичен хипералдостеронизъм (ИХА). Резултатите бяха сравнени с тези на 42 здрави лица (група II), 33 болни с есенциална хипертония (група III) и 36 болни със синдром на Cushing (група IV, включваща 21 болни с болест на Cushing и 15 болни със синдром на Cushing в резултат на надбъбречен аденом, продуциращ кортизол) (Табл. 1).

Подозрение за първичен алдостеронизъм имаше при клинични данни за хипертония с хипокалемия в отсъствие на диуретична терапия, ниски нива на плазмената ренинова активност, повишени нива на плазмения алдостерон, липса на реакция при ортостатичния тест. Диагно-

зата се потвърждаваше при компютърната томография (КТ) на надбъбречните жлези. При болните с аденом на Conn диагнозата беше потвърдена хистологично след провеждане на оперативното лечение.

Диагнозата синдром на Cushing беше поставена въз основа на следните критерии: типична клинична картина, повишени плазмени нива на кортизола, повишен свободен кортизол в урината, нарушен кортизолов ритъм, липса на потискане на плазмения кортизол след 2 mg дексаметазон. Болните с болест на Cushing имаха повишени или нормални нива на АКТХ. При болните с надбъбречен аденом не се установи супресия на плазмения кортизол след 2 и 8 mg дексаметазон, а нивата на АКТХ бяха ниски до недоловими. Диагнозата беше потвърдена с КТ на надбъбречните жлези и магнитнорезонансна томография на хипофизата, както и хистологично след проведеното оперативно лечение.

Болните с есенциална хипертония (19 жени и 14 мъже на възраст $41,34 \pm 1,89$ г.) бяха с лека до умерена хипертония (втори стадий по СЗО). При всички беше направен биохимичният минимум на СЗО за изключване на симптоматична хипертония.

При всички болни беше прекратен приема на медикаменти, които могат да повлияят изследването на активния ренин и алдостерона в плазмата поне една седмица преди вземането на кръвни проби. Кръвни проби за изследване на активен ренин и алдостерон бяха вземани след 1 час покой в седящо положение на тялото. Кръвта за изследване на активния ренин се вземаше с ЕДТА. Пробите се съхраняваха на -20°C до момента на изследването.

Определянето на активния ренин се извърши посредством имунорадиометричен анализ (ИРМА) с реактиви на Nichols Institute Diagnostics, USA. Чувствителността на метода беше $1,4 \mu\text{U/mL}$, кръстосаната реактивност с проренина – $0,2\%$ и коефициентите на вътрешно и външно определяне бяха съответно $< 2,5\%$, респ. $< 9,9\%$. Според производителите при сравняване на определянето на активен ренин по ИРМА с плазмена ренинова активност по РИА е получен висок коефициент на корелация – $r = 0,91$. Нивата на плазмения алдостерон бяха определяни

Таблица 1. Стойности на плазмения алдостерон, плазмения активен ренин и отношението алдостерон/ренин при изследваните групи болни и здравите контроли (средна стойност ± стандартно отклонение)

Table 1. Levels of plasma aldosterone, plasma active renin and aldosterone/renin ratio in studied groups of patients and in healthy controls (mean ± standard deviation)

| Показатели | ГРУПА I Group I (n = 33) | | ГРУПА II Group II (n = 42) | ГРУПА III Group III (n = 33) | ГРУПА IV Group IV (n = 36) | |
|--|----------------------------------|--|-------------------------------------|---|--|--|
| | Аденом на Conn Conn's adenoma | Идиопатичен хипералдостеронизъм Idiopathic hyperaldosteronism | Здрави контроли Healthy controls | Есенциална хипертония Essential hypertension | Болест на Cushing Cushing's disease | Синдром на Cushing Cushing's syndrome |
| Брой Number | 18 | 15 | 42 | 33 | 21 | 15 |
| Възраст (год.) Age (yrs) | 41,66 ± 2,67 | 47,33 ± 1,78 | 34,78 ± 1,61 | 41,34 ± 1,89 | 40,54 ± 2,42 | 37,86 ± 2,7 |
| Жени/мъже Women/men | 14/4 | 8/7 | 24/18 | 19/14 | 11/10 | 14/1 |
| Плазмен алдостерон (pmol/l) Plasma aldosterone (pmol/l) | 1329,66 ± 90,75*** | 1103,66 ± 56,29*** | 362,66 ± 32,68 | 389,57 ± 33,44 | 206,09 ± 30,28 | 323,46 ± 45,89 |
| Плазмен активен ренин (μUI/ml) Plasma active renin (μUI/ml) | 7,9 ± 0,63*** | 8,55 ± 0,84*** | 29,62 ± 3,23 | 22,03 ± 1,58 | 33,97 ± 8,26 | 34,61 ± 4,68 |
| Алдостерон/ренин (pmol/l: μUI/ml) Aldosterone/rennin ratio (pmol/l: μUI/ml) | 200,02 ± 36,05*** | 163,43 ± 30,17*** | 18,44 ± 4,29 | 19,65 ± 2,0 | 10,63 ± 1,88 | 13,02 ± 2,99 |

*** p < 0,001

радиоимунологично с китове на Immunotech, France. Качествените характеристики на анализа са както следва: чувствителност – 16,6 pmol/L, кръстосана реактивност с други стероиди – < 0,01 %, коефициенти на вътрешно и външно определяне – 9,5 %, респ. 9,9%.

Статистически анализ

Статистическите разлики между средните стойности бяха преценени чрез t-теста или ANOVA. Стойностите са представени като средни

± стандартна грешка. Статистическият анализ е направен на SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

Резултати

Резултатите са представени на Табл. 1. При двете форми на ПА се установиха достоверно понижени стойности на активния ренин в плазмата в сравнение с контролната група от здрави лица и болните с ЕХ. Плазменото ниво на активния ренин при болните с ЕХ не показва достоверни разлики в сравнение с това на здравите

контроли. Нивото на алдостерона в плазмата беше достоверно повишено спрямо контролите и болните с ЕХ както при болните с аденом на Сопп, така и при тези с ИХА. Съотношението алдостерон/ренин показва значими разлики между болните с ЕХ и здравите лица. То беше сигнификантно повишено при двете форми на първичен алдостеронизъм както спрямо контролната група, така и спрямо болните с ЕХ и синдрома на Cushing. При болните с аденом на Сопп съотношението алдостерон/ренин беше несигнификантно повишено спрямо това при болните с идиопатичен хипералдостеронизъм. Не се установиха съществени разлики в съотношението алдостерон/ренин между болните с болест на Cushing и тези с надбъбречен аденом, продуциращ кортизол.

Обсъждане

Въпреки добрите диагностични възможности на съотношението алдостерон/ренин при ПА, съществува частично покриване на стойностите му с тези на болните с ЕХ (20). По тази причина ние сравнихме съотношението при ПА с това при ЕХ и при синдрома на Cushing - симптоматична хипертония, която се причислява към групата на минералокортикоидните хипертонии.

В по-голямата част от публикациите съотношението алдостерон/ренин се базира на определянето на ПРА. Праговите стойности, които се предлагат от различните автори варират широко и са в зависимост от мерните единици, в които са представени стойностите на алдостерона и ПРА. Честотата на ПА, определена въз основа на това съотношение се движи от 10,3 % до 32 % (1,4,6,11,12,14,18) (Табл. 2).

Някои автори считат, че диагностичната стойност на съотношението алдостерон/ренин се увеличава, ако се добави като втори критерий и нивото на плазмения алдостерон. Това се налага от факта, че при нормални нива на плазмения алдостерон и много ниски нива на ПРА се получават високи стойности на съотношението алдостерон/ренин и фалшиво позитивни резултати за ПА. При използване само на съотношението алдостерон/ренин честотата на ПА е била 32 %, а когато е било съобразено и нивото на плазмения алдостерон, тя е спаднала на

18 % (19). В други проучвания се съобщава за подобряване на диагностичната стойност на съотношението алдостерон/ренин след приемане на каптоприл (7). Rossi и сътр. (20) установяват чувствителност 100 % и специфичност 67,9 % на съотношението алдостерон/ПРА след 50 мг каптоприл спрямо съответно 95,4 % и 28,3 % за изходното. При прагова стойност на съотношението след каптоприл $\geq 35 \text{ ng/dl:ng/ml/h}$ авторите откриват 6,3 % случаи на ПА от 1046 хипертоници.

Ренинът може да бъде измерен индиректно чрез ензимната си активност /плазмена ренинова активност, ПРА/ или чрез директно определяне на концентрацията му. Определянето на ПРА се базира на радиоимунологичното изследване на ангиотензин т, образуван в плазмата за дадено време на инкубация, определено рН, в присъствие на ангиотензинази и инхибитори на конвертиращия ензим. ПРА се изчислява чрез количеството ангиотензин I образуван за 1 час и най-често се представя в ng/ml/h . Макар и широко разпространен, методът се влияе твърде много от условията на инкубацията /време, рН, избор на инхибитори/ и от количеството на ангиотензиногена в плазмата. Повишението на ангиотензиногена при бременност, терапия с естрогени, хиперкортизолизъм води до повишение на ПРА. Обратно, намалението му при чернодробни заболявания и глюкокортикоиден дефицит се придружава с понижена ПРА при непроменено ниво на ренина. Тези недостатъци са избегнати при директното измерване на активния ренин по имунорадиометричния метод (13). За разлика от ПРА, при измерването на активния ренин няма значение плазменото ниво на рениновия субстрат, ангиотензиногена. Методът е бърз, резултатите се представят в $\mu\text{U/L}$ и лесно се стандартизират между отделните лаборатории.

Определянето на активния ренин заема все повече място в диагностиката на ПА. Докато съотношението алдостерон/ПРА е сравнително добре проучено върху голям брой болни, съотношението алдостерон/активен ренин е представено само в няколко студии (2,11,17,24), поради което не е добре стандартизирано.

В настоящото проучване ние определихме съотношението алдостерон/активен ренин при болни с ПА, при които диагнозата беше поста-

Таблица 2. Прагови стойности на отношението алдостерон/ПРА* по данни на различни автори и честотата на първичен алдостеронизъм, преценена според това отношение.

Table 2. Threshold values of aldosterone/PRA* ratio according to the data of different authors and incidence of primary aldosteronism, assessed on the basis of this ratio.

| Автор/Книгопис Author/ References | Брой болни с АХ** Number of patients with АН | Отношение алдостерон/ПРА Aldosterone/PRA ratio | Честота на ПА*** (%) Incidence of PA (%) |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Gordon и сътр., 1994 (6) | 199 | > 30 (ng/dl:ng/ml/h) | 20,1 |
| Loh и сътр., 2000 (12) | 350 | > 20(ng/dl:ng/ml/h) алдостерон > 15 (ng/dl) | 18 |
| Rayner и сътр., 2000 (18) | 216 | > 360 (pg/ml:ng/ml/h) алдостерон > 180 (pg/ml) | 32 |
| Lim и сътр., 2000 (11) | 465 | > 750 (pg/ml:ng/ml/h) | 16,6 |
| Fardella и сътр., 2000 (1) | 305 | > 50 (ng/dl:ng/ml/h) алдостерон > 16 (ng/dl) | 14,4 |
| Gallay и сътр., 2001 (4) | 90 | > 100 (ng/dl:ng/ml/h) | 17 |
| Mosso и сътр., 2003 (14) | 609 | > 25 (ng/dl:ng/ml/h) | 10,3 |
| Seiler и сътр., 2004 (23) | 425 | > 300 (pg/ml:ng/ml/h) алдостерон > 150 (pg/ml) | 14 |

* ПРА – плазмена ренинова активност
PRA – plasma rennin activity

** АХ – артериална хипертония
АН – arterial hypertension

*** ПА – първичен алдостеронизъм
PA – primary aldosteronism

вена по утвърдения в клиниката начин. Съотношението алдостерон/активен ренин беше силно повишено спрямо това на контролите и останалите групи болни, което го прави надежден дискриминативен тест за доказване на диагнозата ПА. Болните с аденом на Сопп показаха по-високи стойности на плазмения алдостерон в сравнение с болните с ИХА, което се отрази и на съотношението, но разликите бяха несигнификантни.

Въпреки, че артериалната хипертония при синдрома на Cushing има елементи на минералокортикоидна хипертония (25), нашите резул-

тати не показаха типичната констелация за повишена минералокортикоидна продукция – хипокалемия, ниски плазмени нива на активния ренин и на алдостерона и при двете форми на синдрома на Cushing. В по-ранни изследвания се е допускала повишена активност на РААС при синдрома на Cushing, поради стимулиращия ефект на глюкокортикоидите върху ангиотензиногена (21). Изследването на активния ренин вместо ПРА в настоящото проучване даде възможност да се избегне влиянието на хиперкортизолизма върху рениновия субстрат. Ние

установихме несигнификантно повишени нива на активния ренин и нормални нива на плазменния алдостерон и при двете форми на синдрома на Cushing. Съотношението алдостерон/активен ренин, беше по-ниско от това на контролите и болните с ЕХ, но разликите бяха недостоверни. Нашите резултати, основаващи се на сравнително голям брой изследвани болни (за едно рядко заболяване) показват, че съотношението алдостерон/ренин няма дискриминативна стойност по отношение на хипертонията при синдрома на Cushing. Трябва да отбележим големите индивидуални разлики в нивото на активния ренин при болните със синдрома на Cushing. Изследването му при по-голям брой болни с хиперкортизолизъм би дало възможност за оформяне групи с високо-, нормо- и нискоренинова хипертония.

Lim и сътр. (11) предлагат за праговата стойност на съотношението алдостерон/активен ренин $\geq 90 \text{ pmol/L}:\mu\text{U/L}$. По данни на Plouin и сътр. (17) ПА е налице ако съотношението алдостерон/активен ренин е двукратно $\geq 64 \text{ pmol/L}:\mu\text{U/L}$ и концентрацията на алдостерона в лежащо положение е $\geq 200 \text{ pmol/l}$. Ferrari и сътр. (2) установяват висока корелация между ПРА и активния ренин ($r=0,98, p < 0,0001$), както и между съотношението алдостерон/ПРА и алдостерон/активен ренин ($r=96, p < 0,0001$) при 36 пациенти с артериална хипертония.. Праговата стойност на съотношението алдостерон/активен ренин, която те предлагат е $\geq 150 \text{ pmol/L}:\text{ng/L}$, а на съотношението алдостерон/ПРА $\geq 750 \text{ pmol/L}:\text{ng/ml/h}$. При използването и на двете съотношения авторите са открили 9 болни с ПА в резултат на аденом на Сопп.

В редица публикации се изтъква, че приемането на антихипертензивни медикаменти не се отразява съществено на стойностите на съотношението алдостерон/ренин (4,16,23). Въпросът остава спорен, тъй като други автори считат, че антихипертензивната терапия може да промени съотношението. Така например, бета блокерите го повишават, потискайки ПРА, а АСЕ инхибиторите и блокерите на Атп рецепторите го понижават, тъй като повишават ПРА (15,22).

Въз основа на натрупания опит и на прегледа от литературата считаме, че подозрение за

ПА трябва да има при:

1. Хипертония с хипокалемия;
2. Хипертония, която е резистентна на лечение с обичайните антихипертензивни средства, особено при млади хора. Преди вземането на кръвни проби за ПРА (при възможност – активен ренин) и алдостерон, приемането на диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори и Атп рецепторни блокери се прекратява за 1 седмица, а на спиронолактон за 4 седмици. При необходимост пациентите приемат калиеви препарати с цел повишаване на нивото на серумния калий над $3,5 \text{ mmol/l}$. При стойности на активния ренин $\geq 5 \text{ mU/l}$ вероятността за фалшиво позитивни резултати на отношението алдостерон/активен ренин е малка. Нашите резултати ни дават основание да се придържаме към предложената от Lim и сътр. (11) прагова стойност на съотношението алдостерон/активен ренин $\geq 90 \text{ pmol/L}:\mu\text{U/L}$. За нас представлява практически интерес на един следващ етап да определим съотношението алдостерон/активен ренин на фона на провеждащата се антихипертензивна терапия. Възможността за провеждане на изследвания без да е необходимо спиране на антихипертензивното лечение би улеснило, както болните, така и лекуващия екип и би позволило много по-бързо поставяне или изключване на диагнозата ПА.

В заключение, съотношението алдостерон/ренин е бърз и сравнително евтин диагностичен метод /не се налага провеждане на динамични тестове/ за доказване на диагнозата ПА както в клинична обстановка, така и при амбулаторни условия. Изборът на лесни, бързи и безопасни методи за доказване на най-честата форма на симптоматична АХ ще даде шанс на болните за дефинитивно излекуване на високото им кръвно налягане.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Fardela CE, L.Mosso, C. Gomez-Sanchez, P.Cortes, J.Soto, L.Gomez et al. Primary aldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-1867
2. Ferrari P, S.G.Shaw, J.Nicord, E.Saner, J.Nussberger. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 2004;22:377-381
3. Fiquet-Kempf B, P.Launay-Mignot, G.Bobrie, P.F.Plouin. Is primary aldosteronism under-diagnosed in clinical practice? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1083-1086
4. Gallay BJ, S.Ahmad, L.Xu, B.Toivola, R.C.Davidson. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Diseases* 2001, 37 699-705.
5. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med*, 1998, 399,1828-1834
6. Gordon RD, M.Stowasser, T.J.Tunny, S.A.Klemm, J.C.Rutherford. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994, 21, 315-318
7. Hambling C, R.T.Jung, A.Gunn, M.C.K.Browning, W.A.Barlett. Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol* 1992;36:499-503.
8. Hiramatsu K, T.Yamada, I.Komiya, K.Ichikawa, M. Ishihara et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity.
9. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357: 953-955.
10. Lim Po, P. Rogers, K.Cardale, A.D.Watson, T.M.MacDonald. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40.
11. Lim PO, E.Dow, G.Brennan, R.T.Jung, T.M.MacDonald. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertension* 2000 14, 311-315.
12. Loh KC, E.S.Koay, M.C.Khaw, S.C.Emmanuel, W.F.Young Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854-285
13. Menard J, T.T.Guyenne, P.Corvol, B.Pau, D.Simon, R.Roncucci. Direct immunometric assay of active renin in human plasma. *J Hypertens Suppl* 1985;3(suppl 3):S275-S278
14. Mosso L, C. Carvajal, A. Gonzales et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-165.
15. Montori VM, W.F.Young Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619-632
16. Mulatero P, F.Rabbia, A.Milan, C.Pagliari, F.Morello, L.Chiandussi, F.Veglio. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902
17. Plouin PF, L.Amar, G. Chatellier. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:774-777
18. Rayner BL, L. H. Opie, J. S. Davidson. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *South African Medical Journal* 2000;90:394-400.
19. Rossi GP, E. Rossi, E. Pavan, N. Rosati, R. Zecchel, A. Semlicini et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 713-723
20. Rossi E, G. Regolisti, A. Negro, C. Sani, S. Davoli, F.Perazzoli. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among italian hypertensives. *Am J Hypertension* 2002;15:896-902.
21. Saruta T, H. Suzuki, M. Handa, Y. Igarashi, K.Kondo, S.Senba. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:275-279.
22. Seifarth C, S. Trenkel, H. Schobel, E. G. Hahn, J. Hensen. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 457-465
23. Seiler L, C. L. Rump, J. Schulte-Monting, M. Slawik, K. Borm, H. Pavenstadt, F. Beuschlein, M. Reincke. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004;150:329-337
24. Trenkel S, C. Seifarth, H. Schobel, E. G. Hahn, J. Hensen. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110,80-85
25. Whitworth JA, G. J. Mangos, J. J. Kelly. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:912-921
26. Young WF. Primary aldosteronism. A common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999,7,207-214

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. С. Захариева
Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. S. Zaharieva
Clinical Center of Endocrinology,
Medical University, Sofia

Окислителен стрес при пациенти със захарен диабет тип 2 с наднормено тегло и затлъстяване

Овчарова, Н., Хубавешки, С., Ангелова-Гатева, П., Ингилизова, Г.

Клиничен център по Ендокринология и Геронтология – София

Oxidative stress in patients with 2-type diabetes mellitus with overweight and obesity

Ovcharova, N., Hubaveshki, S., Angelova-Gateva, P., Ingilizova, G.

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology – Sofia

Резюме

Целта на проучването е да се съпоставят някои показатели на окислителния стрес при пациенти с тип 2 захарен диабет и телесното им тегло.

В проучването са включени четири групи лица:

1) Диабетици с нормално тегло (n = 16, ИТМ от 20 до 24,9 кг/м²).

2) Диабетици с наднормено тегло (n = 10, ИТМ от 25,0 до 29,9 кг/м²).

3) Диабетици със затлъстяване (n = 15, ИТМ над 30-35 кг/м²).

4. Здрави контроли съответствени по възраст на пациентите (n = 30) с нормален ИТМ.

Изследвани са кръвна захар (на гладно и постпрандиално), HbA_{1c}, липидни прекиси(ЛП), супероксид дисмутаза (СОД) и тотален антиоксидантен капацитет (ТАОКС).

ЛП при първата и втората група пациенти не показват разлики с контролите. При третата

Abstract

The aim of the study was to compare some indexes of oxidative stress in type 2 diabetic patients regarding body weight.

Here are presented four groups investigated:

1) Diabetic persons with normal body mass (n = 16 BMI from 20 to 24,9 kg/m²).

2) Overweight diabetic patients (n = 10 BMI 25 to 29,9 kg/m²).

3) Obesity diabetic patients (n = 15, BMI over 30-40 kg/m²).

4) Healthy controls of the same age n = 30, with normal BMI.

Investigated were fasting blood glucose and post prandial one as well as HbA_{1c}, lipid peroxides(LP), superoxide dismutase activity (SOD), and the total antioxidative capacity of the serum (TAOCS).

The LP levels in the first and second investigated groups are close to the control group. In the

група с ИТМ $32,8 \pm 3,26$ кг/м² ЛП са $3,01 \pm 0,62$ nmol/l и са достоверно по-високи от тези при контролите ($2,16 \pm 0,76$ и $p < 0,001$). СОД в сe-рума не показва разлики в четирите изследвани групи.

ТАОКС при първата група е $18,50 \pm 5,21$ mmol/H₂O/ml/min-1, при втората група – $19,39 \pm 4,53$, при третата група – $19,69 \pm 3,36$ и при контролите – $14,48 \pm 7,0$. Разликите и при трите групи пациенти, сравнени с контролите, са достоверни (съответно $p < 0,05$, $p < 0,025$ и $p < 0,001$).

Пероксидирането на липидите е по-активно при лицата със захарен диабет и ИТМ над 30 вероятно поради нарушения липиден статус и повишеното ниво на липидите при тези болни в условията на свръхобразуване на свободни кислородни радикали при диабетно болни. ТАОКС е повишен при диабетно болните най-вероятно във връзка с провежданата терапия.

Изследването на ЛП може да се използва като биохимичен показател за оценка на състоянието на окислителен стрес при диабетици с висок ИТМ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабет, окислителен стрес, затлъстяване

Свободните кислородни радикали в повишени концентрации при намален или изчерпан антиоксидативен капацитет водят до състояние на окислителен стрес (3, 14). Това състояние на организма е свързано със свръхобразуването на свободни радикали при болести, травми, хирургична намеса или продължителна терапия с различни медикаменти (2, 13) при намален/изчерпан/ капацитет на естествените антиоксидателни системи (8, 12) и снижени/изчерпани възможности за адаптация.

Участието на свободните радикали, респективно състоянието на окислителен стрес във възникването и патогенезата на атеросклерозата, сърдечно-съдовите заболявания, захарния диабет и съпътстващите го усложнения е добре известно (1, 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17).

obesity diabetic group with BMI $32,8 \pm 3,26$ kg/m², the LP mean value was $3,01 \pm 0,62$ kg/m² nmol/l, statistically significantly over compared with the control group level $2,16 \pm 0,76$ nmol/l, $p < 0,001$. The levels of the serum SOD were not statistically different in the fourth groups investigated. In the first group the TAOCS values were $18,5 \pm 5,21$ nmol/H₂O/ml/min-1, in the second group- $19,39 \pm 4,53$, in the third group- $19,62 \pm 3,36$ and lower in the control group- $14,48 \pm 7,0$ nmol/H₂O/ml/min-1. The differences between mean values in the 1-th, 2-th and 3-th groups are statistically significantly greeter, compared with control values ($p < 0,05$ in the 1-th group; $p < 0,025$ in the 2-th group, and $p < 0,001$ in the 3-th group). This interesting fact is probably connected with a suitable medical treatment in the diabetic groups.

In this investigation is shown that the process of lipid peroxidation is more pronounced in the obese diabetic persons with high BMI over 30.

We assume that the higher values of the TAOCS in the diabetic groups patients is a result of the adequate complex therapeutic treatment. The lipid peroxides index is recommended in oxidative stress situation evaluation.

KEY WORDS: diabetes, oxidative stress, and obesities

Целта на настоящето проучване е да бъдат съпоставени стойностите на някои показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес при пациенти с тип 2 захарен диабет/ЗД-2/ и телесното им тегло за да се отчете ефектът на затлъстяването върху формирането на състоянието на окислителен стрес.

Материал и методи

В проучването са включени 4 групи лица. 1. Болни със ЗД-2 с нормално телесно тегло, $n = 16$, ИТМ от 20 до $24,9$ кг/м², средна възраст $64,6 \pm 6,27$ години и продължителност на заболяването $13,06 \pm 6,2$ години. 2. Болни със ЗД-2 с наднормено тегло, $n = 10$, ИТМ от 25,0 до $29,9$ кг/м², средна възраст $64,0 \pm 8,9$ години и продължителност на заболяването $15,8 \pm 5,9$ години.

3. Болни със ЗД-2 със затлъстяване, $n = 15$, ИТМ над 30 kg/m^2 , средна възраст $66,6 \pm 7,1$ години и продължителност на заболяването $13,6 \pm 6,3$ години. 4. Здрави контроли съответни по възраст на пациентите, $n = 30$, средна възраст $64,2 \pm 5,8$ години, без нарушения във въглехидратния метаболизъм и с нормален ИТМ. Болните са провеждали лечение със сулфанилуреинни препарати (СУП) (глименкламид, глимеперид или глипизид) (glimeclamid, glimeperide или glipizide) като монотерапия при тези с нормално тегло, а при наднормено тегло или затлъстяване- монотерапия с бигванид или комбинация от бигванид и СУП.

В проучването не са включени пациенти на лечение с гликлазид (gliclazide), за който е известно, че има антиоксидантни свойства(7), и каквито не се съобщават за посочените по-горе медикаменти. Подборът бе направен съзнателно по отношение на гликлазид'а, който повлиява окислителния стрес и би поставил сравняваните пациенти в неравностойно положение.

Активността на СОД е изследвана по метода на M. Marklund / Clin. Chim. Acta, 1989, 142, 299.

Тоталният антиоксидантен капацитет на серума е определен по метода на H. Nakamura, Int. J. Tissue Reaction, 1987, IX, 4. 303-314.

Общите липидни прекиси в серума/ЛП или ТБАРС/ (субстанции реагиращи с тиобарбитурова киселина) са определяни по метода на Mithara et al., Analyt. Biochem. 1978, 86, 271-278.

Глюкозилираният хемоглобин ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) е изследван с тестове на Boehringer на Cobas Mirar биохимичен анализатор.

Кръвната захар е изследвана с глюкоанализатор Beckman и е проследена трикратно на гладно и еднократно постпрандиално (четирикратни кръвноразхарни профили).

Получените резултати са обработени по метода на вариационния анализ. Средните стойности са сравнени за значимост на разликите по метода на Student-Fischer.

Резултати

Получените резултати са представени съответно на Табл. No. 1. и 2. И при трите групи диабетно болни кръвната захар и $\text{HbA}_{1\text{C}}$ са по-високи в сравнение със здравите лица.

При здравите лица $\text{HbA}_{1\text{C}}$ е $5,73 \% \pm 0,77$. При пациентите с нормално тегло е $8,40 \% \pm 2,86$ ($p < 0,001$ спрямо контролите). При ЗД-2 с наднормеон тегло $\text{HbA}_{1\text{C}}$ е $8,01 \% \pm 2,89$ ($p < 0,025$ спрямо контролите), а при ЗД-2 със затлъстяване- $7,76 \% \pm 0,91$ ($p < 0,001$ спрямо контролите).

СОД и при трите групи болни не показва достоверни разлики спрямо контролите. При първата група СОД е $33,5 \pm 13,80 \text{ U/l}$, при втората група- $32,31 \pm 12,45 \text{ U/l}$, при третата група- $35,14 \pm 13,99 \text{ U/l}$, при контролите- $29,62 \pm 6,80 \text{ U/l}$.

ТАОКС е достоверно по-висок при изследваните групи пациенти в сравнение със здравите лица.

Липидните прекиси са достоверно по-високи при третата група болни със затлъстяване ($3,01 \pm 0,62 \text{ nmol/l}$) в сравнение със здравите лица ($2,16 \pm 0,76 \text{ nmol/l}$ и $p < 0,001$), докато при останалите две групи (с нормално и наднормено тегло) не показват разлики спрямо тях.

Обсъждане

Гликозилираният хемоглобин е показател, който характеризира процеса на гликирането му за период от 3-4 месеца назад, което обективизира наличието или отсъствието на адекватна хипогликемизираща терапия. Известно е, че при гликирането на белтъците се генерират значителни количества свободни радикали, които допринасят за формирането на окислителен стрес. Процесите на гликиране в случая са повишени, за което свидетелства увеличението на $\text{HbA}_{1\text{C}}$ при пациентите. Това индицира наличието на неперфектно лечение при тези пациенти.

Суперосид дисмутаза е ензим, трансформиращ образуваните супероксидни радикали във водороден прекис. При нашите пациенти липсата на достоверни разлики на СОД спрямо здравите би могло да се обясни със запазената биосинтеза на ензима и реализация на биологичната му активност при тези условия. Би могло да се отбележи запазването на активността на ензима при описания вид прилагана терапия. Активността на ензима е висока и при пациенти със затлъстяване.

Тоталният антиоксидантен капацитет на серума представя една сумарна оценка на антио-

Таблица 1. Гликемия и HbA_{1C} при болни със ЗД-2.

Table 1. Blood glucose, HbA_{1C} in patients with 2-type Diabetes mellitus.

| Биохимични Показатели Biochemical Indexes | Гликемия на гладно mmol/l Fasting blood glucose $\bar{x} \pm SD$ | Гликемия постпрандиално mmol/l Post prandial blood glucose $\bar{x} \pm SD$ | HbA _{1C} % $\bar{x} \pm SD$ |
|---|--|---|--|
| Групи Groups | | | |
| 1. ЗД-2 с нормално тегло n = 16 1. DM-2 with normal BMI n = 16 | 10,2 ± 4,32 | 12,6 ± 5,72 | 8,4 ± 2,86 |
| 2. ЗД-2 с наднормено тегло 2. DM-2 with overweight n = 10 | 8,65 ± 1,87 | 9,83 ± 2,66 | 8,01 ± 2,89 |
| 3. ЗД-2 със затлъстяване 3. DM-2 with obesity n = 15 | 10,42 ± 3,30 | 12,50 ± 4,21 | 7,76 ± 0,91 |
| 4. Контроли 4. Controls n = 30 | 4,92 ± 1,60 | | 5,73 ± 0,77 |
| p _{1,4} | < 0,001 | | < 0,001 |
| p _{2,4} | < 0,001 | | < 0,025 |
| p _{3,4} | < 0,001 | | < 0,001 |

Таблица 2. Супероксид дисмутаза, тотален антиоксидантен капацитет и липидни прекуси в серума при ЗД-2.

Table 2. Serum Superoxide dismutase, TAOCS and Lipid Peroxides in 2-type Diabetes mellitus.

| Биохимични Показатели Biochemical Indexes | СОД SOD U/l $\bar{x} \pm SD$ | ТАОКС TAOCS mmol/H ₂ O/ml/min ¹ $\bar{x} \pm SD$ | ЛП nmol/l Lipid Peroxides $\bar{x} \pm SD$ |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Групи Groups | | | |
| 1. ЗД-2 с нормално тегло n = 16 1. DM-2 with normal BMI n = 16 | 33,5 ± 13,80 | 18,50 ± 5,27 | 2,49 ± 0,61 |
| 2. ЗД-2 с наднормено тегло 2. DM-2 with overweight n = 10 | 32,31 ± 12,45 | 19,39 ± 4,53 | 2,41 ± 0,78 |
| 3. ЗД-2 със затлъстяване 3. DM-2 with obesity n = 15 | 35,14 ± 13,99 | 19,69 ± 3,36 | 3,01 ± 0,621 |
| 4. Контроли 4. Controls n = 30 | 29,62 ± 6,80 | 14,48 ± 7,0 | 2,16 ± 0,76 |
| p _{1,4} | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| p _{2,4} | < 0,05 | < 0,025 | < 0,05 |
| p _{3,4} | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |

кислителните системи в организма на диабетичите. Той е повишен и при трите групи болни от захарен диабет. Тази интересна констатация отразява най-вероятно добрите адаптационни възможности на организма на болните от захарен диабет към условията на окислителен стрес и ефектът от провежданата комплексна терапия при изследваните пациенти.

Общите липидни прекиси отразяват ниво-то на всички пероксидирани липиди в серума. Те са показател, който пряко отразява ефекта на действието на свободните радикали.

Образуването на липидни прекиси под въздействието на свободните кислородни радикали върху липидите е добре изучен процес. Свободните електрони изпаднали от дихателните вериги, но не попаднали на своите таргетни структури, мигновено атакуват околните липидни молекули. Образуваните ЛП са токсични, съучастват в патогенезата на атеросклеротичния процес и директно увреждат тъканите (5, 6, 9, 15, 16). Липидните прекиси са най-често изследвания показател, характеризиращ окислителния стрес.

При изследваните от нас пациенти с нормално и наднормено телесно тегло ЛП не показват разлики в сравнение със здравите. От друга страна при болните със затлъстяване нивата им са достоверно по-високи от тези при контролите, което предполага, че тук процесът на пероксидиране е по-активен. От литературата е известно, че при диабетици със затлъстяване е налице и инсулинова резистентност. През 2004 година Т. Ogihara и сътр. установяват, че окислителният стрес индуцира инсулинова резистентност при експерименти с плъхове (11). Освен това атерогенният риск е много по-висок при лица с наднормено тегло.

На този фон изследването на ЛП може да се използва като диагностичен биохимичен показател при пациенти със затлъстяване и захарен диабет за да се улесни оценката на състоянието на окислителен стрес, както и като показател за повишен атерогенен риск. Получените данни показват, че при диабетици с ИТМ между 30 и 40 кг/м² не се наблюдават драстични разлики при изследваните показатели. По-високите липидни прекиси са свързани с по-висо-

кото съдържание на липиди в серума в условията на свърх образуване на свободни кислородни радикали на фона на захарен диабет тип 2.

В заключение може да се препоръча изследването на липидни прекиси в констелация със СОД и ТАОКС при пациенти със захарен диабет тип 2 и много високи стойности на ИТМ, за да се обективизира състоянието на окислителен стрес и косвено ефекта от терапията в условията на утежнен липиден статус.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Alderson N. L., M. E. Chachich, N. Frizzell et al. Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in the streptozotocin diabetic rat. *Diabetologia*. 47. 2004. 8. 1385-1395.
2. Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 40. 1991. 405-412.
3. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 49. 2000. 2. Suppl. 1. 3-8.
4. Ceriello A. Hyperglycaemia: the bridge between nonenzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complication. *Diabetes Nutr. Metab.* 12. 1999. 42-46.
5. Chappey O., C. Dosquet, M-P. Wantier et al. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur. J. Clin. Invest.* 27. 1997. 97-108.
6. Inoy M., T. Mio, K. Sumino. Link between glycation and lipoxidation in red blood cells in diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 285. 1999. 35-44.
7. Jennings P. E., N. A. Scott, A. R. Saniabadi, J. J. Belch. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type 2 diabetic patients: clinical assessment. *Metabolism*. 41. 1992. (Suppl. 1.). 36-39.
8. Jones A. F., J. W. Winkless, P. E. Jennings et al. Serum antioxidant activity in diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988. 7. 89-92.
9. Lion T. J. Oxidised low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabetic Med*. 1991. 8. 411-419.
10. Nishikava T., D. Edestein, X. L. Du et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 40. 2000. 787-790.
11. Ogihara T., T. Asano, H. Katagiri et al. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia*. 47. 2004. 5. 794-805.

12. Paolisso G., G. Di Maro, G. Pizza et al. Plasma GSH/GSSG affects glucose homeostasis in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetics. *Am. J. Physiol.* 263. 1992. E435-E440.

13. Paolisso G., A. D'Amore, C. Volpe et al. Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Metabolism.* 43. 1994. 1426-1429.

14. Pryor W. A., S. S. Godber. Oxidative stress status: an introduction. *Free Radic. Med. Biol.* 10. 1991. 173.

15. Simenkovich C. F., J. W. Heinecke. The mystery of diabetes and atherosclerosis. Time for a new plot. *Diabetes.* 46. 1997. 327-334.

16. Jan, K. C., W. H. Ai, W. S. Chow et al. Intence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium-dependent and independend vasodilatations in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84. 1999. 31212-31216.

17. Wascher T. C. Reducing oxidative stress in diabetes: experimental evidence and potential clinical implications: In: Took J. (Ed.) *Vascular disease in diabetes.* Tunbridge Wells: *Wells Healthcare Communications Limited.* 2001. 107-130.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. N. Ovcharova
Clinical Center of Endocrinology
And Gerontology
6 „D. Gruev“ Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Автономна гастропатия при болни със захарен диабет тип 2

Б. Чаушев* Х. Бохчелян**, А. Клисарова*, Л. Коева**

Клиника по ендокринология**, Медицински Университет, Варна и Катедра по образна диагностика и лъчетерапия*, Медицински Университет – Варна
Лаборатория по нуклеарна медицина, МБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Autonomic gastropathy in patients with diabetes mellitus type 2

B. Chaushev*, H. Bochelian**, A. Klisarova*, L. Koeva**

Clinic of endocrinology**, Medical University, Varna, Department of Imaging Diagnostics and Radiotherapy*, Medical University – Varna,
Laboratory of Nuclear Medicine*, „St. Marina,, – Varna

Резюме

Целта на настоящето изследване е провеждането на динамична гастросцинтиграфия с Tc-99mSC при болни със захарен диабет тип 2 с оглед диагноза на диабетната гастропатия.

Обект на изследването бяха 20 пациенти със захарен диабет тип 2 – 10 жени и 10 мъже на възраст 47-69 г. с давност на заболяването 16-32 г.

Динамичната гастросцинтиграфия на стомаха се извършва сутрин преди хранене. Пациентът приема закуска, състояща се от полутечна храна маркирана с 1mCi / 37 MBq / Tc-99mSC. Болният се изследва легнал по гръб на гамакамерата, а детекторът се центрира така, че да обхване целия стомах.

Първия образ се получава на нулевата минута, а следващите през 30 минутен интервал в продължение на два часа или докато стомашната евакуация надвиши 50 %.

Abstract

The aim of the study is to perform dynamic gastric scintigraphy with Tc-99mSC for diagnosis of gastropathy in patients with diabetes type 2.

The object of investigation were 20 patients with diabetes mellitus type 2 – 10 females and 10 males, aged 47-69 years, with 16-32 years duration of the disease.

Dynamic gastroscintigraphy was performed early in the morning. After receiving a standard semi – solid food labeled with Tc-99mSC patients were studied in supine position. Gastric emptying was monitored with gamma camera positioned over the stomach. Images were obtained at 0, 30, 60, 90, 120 minutes.

Our result demonstrates delayed gastric emptying in 75 % of patients with diabetes mellitus type 2.

Dynamic gastroscintigraphy allows to assess gastric motility in a non – invasive way, with no

В 75% от болните се установи забавена стомашна евакуация в резултат на диабетната гастропатия.

Динамичната гастросцинтиграфия дава възможност за диагностициране на диабетната гастропатия при болни със захарен диабет тип 2. Методът е неинвазивен и с ниско лъчево натоварване за самия пациент.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Sulfur colloid (SC), динамична гастросцинтиграфия, стомашна евакуация

Захарният диабет е социално значимо заболяване. Неговите клинични усложнения намаляват качеството на живот и трудоспособността на болните, водят до по-чест и продължителен стационарен престой с големи икономически разходи. Диабетната гастропатия се отнася към хроничните усложнения на захарният диабет. За разлика от останалите усложнения тя е по-рядко търсена и за това остава често недиагностицирана и нелекувана. Нейните клинични прояви са намалена стомашна евакуация, тежест в епигастриума, чувство на подуване на корема, метеоризъм, понякога гадене и повръщане. (1,2,7) Създават се условия за рефлукс към хранопровода и рефлукс езофагит, с киселини и парене зад гръдната кост. Нарушената стомашна евакуация, забавена или ускорена, създава условия за нарушение в следващия етап – храносмилането в червата. За това по правило диабетната ентеропатия и оформеният синдром е този на диабетната гастро – ентеропатия. През последните години интересът към диабетната гастропатия е засилен. Все още са малко проучванията в които се прилагат ефективни и същевременно и неинвазивни методи за диагнозата на диабетната гастропатия.

Целта на настоящето изследване е провеждането на динамична гастросцинтиграфия при болни със захарен диабет тип 2 с оглед ранна диагноза на диабетната гастропатия.

Материал и методи

Обект на изследването бяха 20 болни със захарен диабет тип 2, 10 жени и 10 мъже на възраст 47-69 г. (54 ± 11 г.), с давност на заболя-

ването 16 - 32 г. ($17 \pm 7,6$ г.). Проведени бяха пълни клинични и биохимични изследвания с оглед уточняване контрола на захарният диабет и степента на диабетните усложнения. Изследвани бяха пре и постпрандиално кръвна захар, HbA1c, липиден профил, вибрационен усет към монофиламент 10g, сухужилни рефлексии, електромиография. При всички болни е налице лош метаболитен контрол (кръвна захар над 7,8 mmol/l), при 4 от пациентите е установена диабетна ретинопатия, при 1 – диабетна ентеропатия, липсват данни за диабетна нефропатия.

KEY WORDS: Sulfur colloid (SC), dynamic gastroscintigraphy, gastric motility

Изследването извършихме на гамакамера DiACAM, (Siemens), 1995 година с една ротационна глава, снабдена с колиматор с ниска енергия и висока разделителна способност. Радиофармацевтика която използвахме беше Sulfur colloid (SC), белязан с Tc-99m в активност 1mCi. Параметрите на записващия протокол бяха: 5 фрейма, на 0, 30, 60, 90, 120 мин., по 60 секунди за фрейм, матрица 128 / 128, неувеличен образ, колиматор с ниска енергия и висока разделителна способност.

Динамичната гастросцинтиграфия на стомаха се извършва сутрин преди хранене, при предварително спрени за 8-12 часа тютюн, храна, напитки и медикаменти, оказващи влияние върху мотилитетната функция. Пациентът приема закуска, състояща се от полутечна храна (мюсли 50 г. разредени в 150 ml вода), маркирана с 1 mCi / 37 MBq / Tc-99m SC.(9) Пациентът се изследва легнал по гръб на гамакамерата, а детекторът се центрира така, че да обхване целия стомах.(6) Записващият протокол стартираме 15 секунди след пероралния прием на

радиофармацевтика с полутечна храна. Първия образ се получава на нулевата минута, а следващите през 30 минутен интервал в продължение на два часа или докато стомашната евакуация надвеси 50 %.

Времето на полуизпразване на стомаха се определя от получаването на всички образи.

Очертава се зона на интерес, която обхваща целия стомах от всички проекции. Генерира се крива време – активност, която отразява движението на радиоактивността в зоната на инте-

боляването 16 - 32 г. ($17 \pm 7,6$).

При 100% от болните е налице периферна невропатия, верифицираща се с намален вибрационен и пресионен усет. С електромиографски данни за сензо-моторна невропатия (намалено проводно време, намален акционен потенциал), данни за аксонална дегенерация на n. Tibialis, n. Peroneus.

Таблица 1. Клинична характеристика на болните със захарен диабет.

Table 1. Clinical characteristics of the diabetic subjects.

| Характеристики/characteristics | |
|---|----------------|
| Болни със захарен диабет тип 2 / брой Type 2 diabetic patients | 20 |
| Средна възраст в години/ mean age (years) | 52 ± 11 |
| Давност на диабета в години Duration of the diabetes | $17 \pm 7,6$ |
| Индекс на телесна маса – кг/кв.м Body mass index | $26,7 \pm 2,3$ |
| Вибрационен усет/Vibration sensitivity | 2 ± 1 |
| Пресионен усет към монофилament 10g Monofilament sensitivity (10g) | липсващ |

Таблица 2. Резултатите от проведената динамична гастросцинтиграфия

Table 2. Results from the dynamic gastroscintigraphy

| Характеристики/characteristics | | % |
|--|----|----|
| Забавено стомашно изпразване Delayed gastric emptying | 15 | 75 |
| Ускорено стомашно изпразване Shortened gastric emptying | 3 | 15 |
| Нормално стомашно изпразване Normal gastric emptying | 2 | 10 |

рес и времето за което се изпразва стомахът, при норма ? от началната активност до 60-ата минута. (3,8)

Резултати

Таблица № 1 и Таблица № 2 обобщават клиничните характеристики на пациентите. Всички те са със захарен диабет тип 2, 10 жени и 10 мъже на възраст 47 - 69 г. (52 ± 11), с давност на за-

Обсъждане

От проведената динамична гастросцинтиграфия се установяват данни за забавена стомашна евакуация при 15 болни (75 %); ускорена при 3 (15 %). При двама пациенти се регистрира нормално изпразване (10%), което в случая се представи с евакуация превишаваща 50% от стомашното съдържимо 73,4 %.

Тези резултати доказват наличната автономна гастропатия. При тези болни е изключена органична причина за тази патология.

Стомашната вегетопатия е част от автономната невропатия представляваща се с положителен ЕКГ тест ортостатизъм, дисхидроза, диабетни диарии и в някои случаи импотенции.

При всички болни е налице периферна невропатия – доказана с намален вибрационен усет. Все още приложението на динамичната сцинтиграфия с оглед диагноза на диабетната гастропатия не е рутинна практика. Динамичната гастросцинтиграфия е неинвазивен и обективен метод за количествена оценка на мотилитетната функция на гастроинтестиналния тракт.(5)

Проведеното проучване установява висок процент на диабетната гастропатия. Само при 2 пациенти се установи нормална стомашна евакуация. Болшинството от болните са с нарушена стомашна евакуация – в случая при 15 болни (75%) тя е забавена.

Тази висока честота на диабетната гастропатия е в съгласие с данните на Horowitz и сътр.(4)

Широко разпространение на тази патология изисква нейното активно търсене.

Динамичната сцинтиграфия е един от най-подходящите методи за това.

Изводи

1. Диабетната гастропатия е честта патология при болни със захарен диабет.

2. Тя трябва активно да бъде търсена и диагностицирана.

3. Динамичната стомашна сцинтиграфия е подходящ метод за диагнозата на гастропатия при болни със захарен диабет тип 2.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Протопопова А, Атанасова М, Коева Л, Коцев И, Транулов Г, Свракова Л, Несторова В. Лечение на автономната невропатия на хранопровода и стомаха с Thiogamma. *Форум Медикус*, година LV, бр. 44, 2000.4

2. Enck, P, Rathmann, W, Spiekermann, M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms among diabetic

patients and non - diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994; 32:637.

3. Elashoff JD, Reedy TJ, Meyer JH. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* 1982; 83:1306-1312

4. Horowitz M, Hardling PE, Maddox AF, Akkermans LM, Chatterton B, Shearman DJ. Gastric emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 19: 151-159

5. Костадинова И. Нуклеарномедицински методи при диагнозата на заболявания на гастроинтестиналния тракт. *Рентгенология и радиология* 2001; 1: 51-55.

6. Минчев Д. Нуклеарномедицинска диагностика на хранопровод, стомах, черва. *София, Медицина и Физкултура*, 1993, 175- 185.

7. Mearin, F, Malagelada, JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 1995; 7:717.

8. Maurer AH, Knight LC, Vitti RA et al. Geometric mean vs. left anterior oblique attenuation correction: effect on half-emptying time, lag phase, and rate of gastric emptying. *J Nucl Med* 1991; 32:2176-2180.

9. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gastric Emptying and Motility, Authors: Kevin J. Donohoe, MD (Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston MA); Alan H. Maurer, MD (Temple University Hospital, Philadelphia, PA); Jean-Luc C. Urbain, MD (Temple University Hospital, Philadelphia, PA); Henry D. Royal, MD (Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, MO)

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Борислав Чаушев
Отделение по Нуклеарна Медицина,
МБАЛ „Св. Марина“, Ул. „Хр. Смирненски“
№ 1 9000 Варна, България
E-mail: drchaushev@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

D-r Borislav Chaushev
Department of Nuclear Medicine,
MBAL „St. Marina“ „Hr. Smirnenski“ 1 STR
9000 Varna, Bulgaria
E-mail: drchaushev@hotmail.com

Ехографски промени на субмандибуларните слюнче-ни жлези при пациенти с метаболитен синдром

М. Христова, Т. Ковачева, Г. Чалдъков
Медицински университет – Варна

Echographic changes of the submandibular salivary glands of patients with metabolic syndrome

M. Hristova, T. Kovacheva, G. Chalidakov
Medical University – Varna

Резюме

Много научни изследвания показват, че хроничният стрес (дистрес) води до повишена синтеза и секреция на Interleukin-1 /IL-1/ и tumor necrosis factor – (TNF) - / от клетките на хипоталамуса и от имунните клетки. Психосоциалният стрес индуцира екзоцитоза на Nerve growth factor (NGF) от субмандибуларните жлези, което причинява хипертрофия на адреналните жлези, хиперкортизолемия и метаболитни промени.

Цел на настоящото проучване е да се изследва ролята на емоционалния дистрес като вероятен етиологичен фактор за развитие на хипоталамичен метаболитен синдром (ХМС).

Изследвани са пациенти (n = 21), при които метаболитния синдром е диагностициран според критериите на СЗО от 1998 г. Хипоталамично увреждане е доказано чрез ЕЕГ. Психологичното изследване е проведено чрез Minnesota

Abstract

The interaction between nervous, immune and endocrine systems is an important mechanism of the inflammation and tissue repair. Recently the role of the interaction between the cervical sympathetic truncus, hypothalamus and submandibular glands in the inflammation processes has been established. Submandibular glands are the main tissue resource of the nerve growing factor (NGF)

Chronic infections, hypothalamus damage, vegetodystonia and decreased NGF levels in the plasma are observed in patients with metabolic syndrome (MS). This is the reason to presume the possible changes in the submandibular glands with MS.

The aim of the study is to investigate the state of the submandibular glands in MS by ultra-sonography.

Multiprofile Personality Investigation (MMPI) и Въпросника за жизненозначими събития на Зигрист. Получените резултати показват наличие на значими психотравмени събития при всички изследвани. В 85,7 % преживяването е на ниво дистрес. Тези резултати дават основание да се приеме емоционалният дистрес като един от етиологичните фактори за ХМС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: субмандибуларни слюнчени жлези, NGF, хронично възпалителен процес, метаболитен синдром

Въведение

Взаимодействията между нервна, имунна и ендокринна система са важни механизми на възпалението и тъканното възстановяване (2). Напоследък се установи ролята на взаимодействията между цервикален симпатиков трункус, хипоталамус и субмандибуларни слюнчени жлези при възпалителните процеси (1,3,7,8). Субмандибуларните жлези са основният тъканен източник на nerve growth factor (NGF) (1,6).

Тъй като при пациентите с Метаболитен синдром (МС) се установяват данни за хронични инфекции, увреждане на хипоталамуса и вегетодистония, както и понижени плазмени нива на NGF (4,5), предположихме наличие на промени в субмандибуларните слюнчени жлези при МС.

Целта на това проучване е да се изследват ехографските промени на субмандибуларните слюнчени жлези при болни с МС като се търси корелация между структурата на слюнчените жлези и развитието на МС.

Материал

Изследвани са 24 пациенти, при които МС е диагностициран по критериите на Adult Treatment Panel III на Американската образователна програма за холестерол (National Cholesterol Education Program) (9,10). Изследвани са и здрави контроли, съответни по пол и възраст (n = 10). Пациентките с МС (n = 24) сме разделили на две групи според давността на заболяването: I група - (n = 9) – с продължителност на

Patients (n = 23) with MS diagnosed according to National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III have been studied. A Japanese ultrasound unit Fukuda (7,5 MHz) was used. The results of 23 patients show statistically significant increase in the submandibular glands size, as well as echo-graphic data of a network of connective tissue (fibrosis).

KEY WORDS: submandibular glands, NGF, chronic inflammatory process metabolic syndrome.

МС до 7 години (ранен стадий на МС); II група - (n = 15) – с продължителност на МС над 7 години (напреднал стадий на МС).

Методи

Ехографското изследване на субмандибуларните слюнчени жлези е извършено с апарат за ултразвукова диагностика марка „FUKUDA“, 7,5 мегахерца в срез, успореден на мандибуларната кост.

Резултати

I. Ехографски образ на субмандибуларна слюнчена жлеза при здрави контроли :

- Размери – среден напречен 3,2 см, $P < 0,01$ – среден вертикален 1,35 см, $P < 0,05$
- ясно очертана, неправилна триъгълна форма;
- видим е изходящия канал;
- структура – нормоехогенна, хомогенна, дребнозърнеста

II. Ехографски образ на субмандибуларна слюнчена жлеза при пациенти с МС:

- Размери – среден напречен 3,65 см, $P < 0,01$ – среден вертикален 1,9 см, $P < 0,05$ (фиг. 1,2)
- заличаване контура на жлезата;
- не се вижда изходящия канал;
- структура - огнища на хипоехогенност, характерни за подостър възпалителен процес на жлезата. Загубва се хомогенността, появяват се участъци на повишена и понижена ехогенност, което е характерно за хроничен възпалителен процес;
- установява се мрежа от съединителна тъкан

(фиброза) със заличена, до липсваща структура на жлезата.

Посочените ехографски промени се установиха при 21 от всичките 24 изследвани пациентки с МС. Само при 3 пациентки в ранен стадий на МС няма ехографски промени в субмандибуларните слюнчени жлези. При останалите 6 пациентки с ранен стадий на МС фиброзата на слюнчените жлези е представена от единични повлекла от съединителна тъкан без пълно заличаване на структурата на жлезата.

При всичките 15 пациенти с напреднал МС се установи липсваща структура на жлезата и мрежа от съединителна тъкан.

Обсъждане

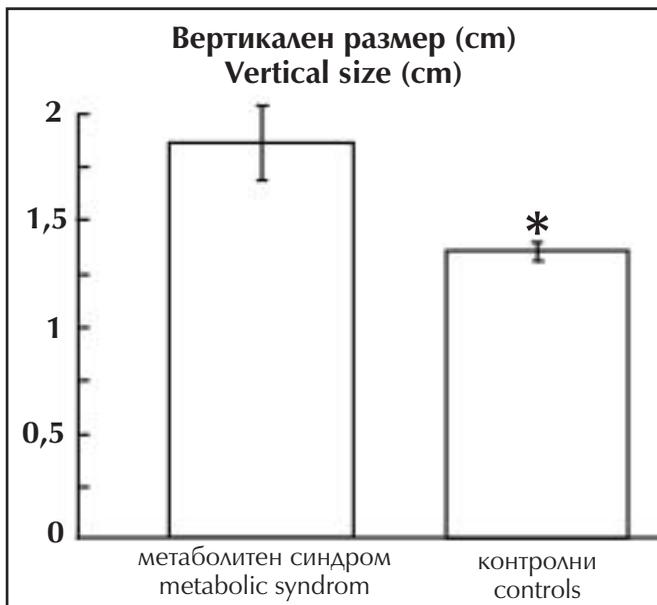
При всички изследвани пациенти с МС има анамнестични данни за хроничен възпалителен процес. При пациенти с голяма давност на МС се установява положителен тест за С-реактивен протеин (непубликувани резултати). В условията на хроничен възпалителен стрес, какъвто установяваме при пациентите с напреднал МС, продължителната стимулация на секреторната функция на субмандибуларните слюнчени жлези вероятно е довела до тяхната хиперплазия, която установяваме ехографски. Вероятно е последвало изчерпване на компенсаторните механизми на клетъчната секреция в резултат на изразената фиброза и деструкция на тези жлези. Тези промени на субмандибуларните слюнчени жлези могат да бъдат вероятната причина за установените от нас намалени плазмени нива на NGF при пациенти с МС.

Изводи

1. При 21 от всичките 24 изследвани пациенти с МС се установяват ехографски увеличени размери и промяна в структурата на субмандибуларните слюнчени жлези.

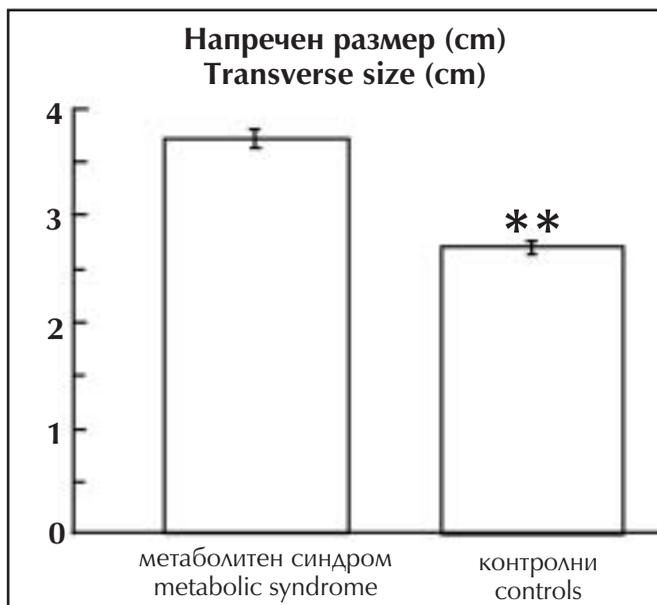
2. При пациентите в ранен стадий на МС ехографските промени са характерни за хроничен възпалителен процес, с нехомогенна структура на слюнчената жлеза и начална фиброза.

3. При пациентките с напреднал стадий на МС субмандибуларните слюнчени жлези са със заличена ехоструктура. Установява се мрежа от съединителна тъкан (фиброза).



Фигура 2. Вертикален размер на субмандибуларни жлези при пациенти с МС и здрави контроли * P < 0,05.

Figure 2. Vertical size of submandibular salivary glands of patients with metabolic syndrome and healthy controls ** P < 0,05



Фигура 1. Напречен размер на субмандибуларни жлези при пациенти с МС и здрави контроли ** P < 0,01

Figure 1. Transverse size of submandibular salivary glands of patients with metabolic syndrome and healthy controls ** P < 0,01

Средни размери на субмандибуларна слюнчена жлеза при пациенти с МС (ехографски данни)
Mean dimentions of submandibular glans in patients nith MS

| № по ред (болни) | МС/MS | | № по ред (pts) | Здрави контроли/controls | |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Transversal Напречен размер /cm/ | Vertical Вертикален размер /cm/ | | Transversal Напречен размер /cm/ | Vertical Вертикален размер /cm/ |
| 1. | 3,3 | 1,24 | 1. | 3,2 | 1,24 |
| 2. | 3,15 | 1,15 | 2. | 3,1 | 1,22 |
| 3. | 3,3 | 1,11 | 3. | 3,2 | 1,3 |
| 4. | 3,75 | 1,86 | 4. | 3,3 | 1,4 |
| 5. | 3,65 | 1,54 | 5. | 3,1 | 1,3 |
| 6. | 2,99 | 1,51 | 6. | 3,2 | 1,4 |
| 7. | 3,06 | 1,33 | 7. | 3,3 | 1,5 |
| 8. | 3,72 | 1,74 | 8. | 3,4 | 1,51 |
| 9. | 3,13 | 1,36 | 9. | 3,2 | 1,3 |
| 10. | 3,82 | 2,17 | 10. | 3,3 | 1,4 |
| 11. | 2,77 | 1,06 | | | |
| 12. | 3,75 | 1,47 | | | |
| 13. | 2,6 | 0,95 | | | |
| 14. | 3,26 | 3,15 | | | |
| 15. | 3,75 | 1,89 | | | |
| 16. | 3,74 | 1,76 | | | |
| 17. | 3,44 | 1,74 | | | |
| 18. | 1,39 | 2,57 | | | |
| 19. | 2,55 | 1,73 | | | |
| 20. | 3,52 | 2,92 | | | |
| 21. | 3,32 | 1,12 | | | |
| 22. | 2,9 | 1,83 | | | |
| 23. | 2,77 | 1,06 | | | |
| 24. | 3,75 | 1,16 | | | |

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Aloe L., Fiore M. Submandibular glands, nerve growth factor and neuroinflammatory responses in rodents. *Biomed. Rev* 1998; 9:93 - 99.

2. Besedovsky H., Rey A. Immune - neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.* 1996, 17:64 -79.

3. Bellavia S., Gallara R. Role of sympathetic nervous system in the control of salivary secretion by environmental stimuli. *Biomed. Rev.* 1998; 9:61 - 68.

4. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov ISE, Hristova ME, Aloe L, NGF, BDNF, leptin, and mast cells in human

coronary atherosclerosis and metabolic syndrome. *Arch. Physiol. Biochem.* 2001; 109: 357 - 360.

5. Chaldakov GN, Fiore M, Hristova M, Aloe L, Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: HY 19 - 21.

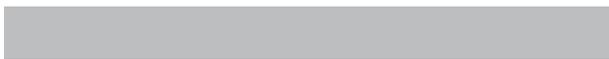
6. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154 - 1162.

7. Mathison R., Davidson I., Neuroendocrine regulation of inflammation and tissue repair by submandibular gland factors, *Immun. tod.* 1994; 15:527 - 532.

Таблица 1. Клинико-лабораторни характеристики на пациенти с генерализиран метаболитен синдром (n = 23) и контроли (n = 10)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of persons on the study

| | Контроли Controls | Метаболитен синдром Metabolic syndrome | |
|---|-----------------------------|--|----------|
| Възраст/Age | 42,50 + 2,75 | 45,69 + 2,18 | |
| Тегло (кг)/Body weight | 64,80 + 1,98 | 100,47 + 3,43 | P < 0,01 |
| Индекс на телесна маса (кг)/ Body mass index | 22,00 + 0,57 | 39,56 + 1,00 | P < 0,01 |
| Обиколка талия (sm)/ Waist circumference | 70,90 + 2,34 | 107,10 + 3,45 | P < 0,01 |
| Обиколка ханш (sm)/ Hip circumference | 91,81 + 1,92 | 125,72 + 1,49 | P < 0,01 |
| Отношение талия/ханш Waist/hip ratio | 0,72 + 0,07 | 0,85 + 0,55 | P < 0,05 |
| Систолично кръвно налягане (mm/Hg) Sistolic blood pressure | 118,50 + 4,01 | 146,52 + 0,47 | P < 0,01 |
| Диастолично кръвно налягане (mm/Hg) Diastolic blood pressure | 81,00 + 1,45 | 96,52 + 1,52 | P < 0,01 |
| Триглицериди (mmol/l) Triglycerides | 1,26 + 0,09 | 2,96 + 0,74 | P < 0,01 |
| Общ холестерол (mmol/l) Total cholesterol | 4,73 + 0,18 | 6,34 + 0,55 | P < 0,06 |
| LDL холестерол (mmol/l) LDL cholesterol | 2,77 + 0,18 | 3,98 + 0,34 | P < 0,05 |
| HDL холестерол (mmol/l) HDL cholesterol | 1,07 + 0,08 | 1,16 + 0,07 | N.S. |
| Кръвна захар (mmol/l) Blood glucose | 4,67 + 0,13 | 8,02 + 0,65 | P < 0,01 |
| Кортизол (mmol/l)/cortisol | 368,00 + 1,76 | 525,08 + 33,83 | P < 0,01 |
| Имунореактивен инсулин (U/ml) Immunoreactive insulin | 25,42 + 1,76 | 35,42 + 0,95 | P < 0,01 |



8. Procter G., Carpenter G. The function of salivary proteins and the regulation of their secretion by salivary glands. Biomed. Rev. 1998; 9:3 - 15.

9. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 2003; 108: 1422 - 1425.

10. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part II. Circulation 2003; 108: 1537 - 1540..

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Борислав Чаушев
 Отделение по Нуклеарна Медицина,
 МБАЛ „Св. Марина“, Ул. „Хр. Смирненски“
 № 1 9000 Варна, България
 E-mail: drchaushev@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

D-r Borislav Chaushev
 Department of Nuclear Medicine,
 MBAL „St. Marina,, „Hr. Smirnenski“ 1 STR
 9000 Varna, Bulgaria
 E-mail: drchaushev@hotmail.com

Случай на болен с хипотиреоиден акромегалонизъм

Дафинка Калайджиева, Емилия Апостолова*, Анастас Петров

МБАЛ . АД „Д-р Братан Шукеров“ гр. Смолян

*Специализирана индивидуална медицинска практика - Ендокринология

A Case-report of Hypothyroid Acromegalooidism

Dafinka Kalaidjieva, Emilia Apostolova*, Anastas Petrov

Poly-profiled Hospital of Active Treatment „Dr Bratan Shukerov“ Smolian

Private endocrinological practice *

Резюме

Представен е случай с един рядко наблюдаван в клиничната практика синдром, развиващ се при тежък хипотиреоидизъм.

Първоначално, поради физикалната находка и установените чрез КАТ уголемени размери на хипофизната жлеза (19,6/16,9мм), се прие, че се касае за акромегалия на базата на соматоаденом и дори се предложи оперативно лечение.

При направените хормонални изследвания се установиха нормални стойности на растежния хормон -0,3ng/ml(0-7ng/ml) и много тежък първичен хипотиреоидизъм -f T₄ – 0,00 ng/dl (0,71-1,85 ng/dl) ; TSH - 32,70 μIU/ml (0,47-5,01 μIU/ml). Това наложи промяна на първоначалната диагноза. Прецени се, че първопричина за състоянието на пациентката е тежкият хипотиреоидизъм, а промените на хипофизата са обусловени от постоянната и стимулация. Предположенията се потвърдиха след установеното при контролната КАТ намаление на размерите на хипофизата (аксиални размери 9/6

Abstract

We describe a rare syndrome in clinical practice due to serious untreated hypothyroidism. At first, based on physical finding and the CAT data of enlarged hypophysis (19,6/16,9 mm) acromegaly was suspected and an operative procedure was suggested.

The hormonal results showed normal level of growth hormone 0,3ng/ml (0-7ng/ml) and an extremely severe primary hypothyroidism- fT₄- 0,00 ng/dl (0,71-1,85 ng/dl); TSH - 32,70 μIU/ml (0,47-5,01 μIU/ml). That necessitated a change of the initial diagnosis. It was accepted that the primary cause of the patient's condition was the severe hypothyroidism and the modification of the pituitary is a result from its constant stimulation. The hypothesis was supported by the decrease in the hypophysis size (axial size 9/6 mm) at control CAT, as a result of treatment with L-thyroxin.

In the described case the hypothyroidism goes together with NIDDM, obesity and arterial hypertension.

мм) в резултат на лечение с L – тироксин.

В описания случай хипотиреоидизъм е съчетан със захарен диабет тип II, безитас и артериална хипертония.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипотиреоиден акромегалоидизъм; захарен диабет тип II; безитас; хипертония.

KEY WORDS: hypothyroid acromegaloidism, NIDDM, obesity, arterial hypertension.

Описание на случая

Хипотиреоидният акромегалоидизъм е рядко срещан синдром, развиващ се при тежък нелекуван хипотиреоидизъм. При този синдром оточността на лицето и крайниците, задебеляването и грубостта на кожата създават суспекция за акромегалия (1). Но за разлика от акромегалията, при хипотиреоидния акромегалоидизъм у пациентите се установява нормално ниво на соматотропния хормон.

В литературата има описани случаи на нелекуван хипотиреоидизъм, при които, поради постоянната стимулация на хипофизата да отделя тиреотропен хормон, се развива псевдотумор, който е възможно да се разрасне дори извън рамките на турското седло (3, 4). Диференциалната диагноза между тези случаи и акромегалия, на базата на соматоаденом, е още трудна. Решаващи се оказват изследванията на нивото на соматотропния хормон и контролно скениране на турското седло след лечение с L-тироксин. При нормално ниво на соматотропния хормон и при намаляване на размерите на хипофизата след лечение се приема, че не се касае за акромегалия, а за хипотиреоиден акромегалоидизъм с псевдотумор на хипофизата. При такива случаи, преди да се предложи оперативно лечение, е задължително проследяването на ефекта от лечението с L-тироксин върху размера на хипофизата.

Всички тези промени се установиха в представения казуистичен случай.

В настоящето казуистично съобщение се описва жена на 55 г., хоспитализирана в Първо вътрешно отделение на МБАЛ – Смолян, с приемна диагноза пневмония.

Данни от анамнезата : оплаквания от отпадналост, лесно настъпваща умора до трудно

придвижване, затруднено дишане и кашлица без експекторация и без фебрилитет.

При справка с медицинската документация на пациентката се установи, че е диспансеризирана в ДВПР (Дом за възрастни с психични разстройства) – с. Ровино с диагноза шизофрения и е била на лечение с Хлоразин – 3 таблетки дневно.

Още през 1992 година е била настанена в дома за психично болни в с. Коприва в тежко състояние, с упорито главоболие и невъзможност за самообслужване.

За периода преди 1992 г. няма медицинска документация, а самата пациентка не може да даде сведения за заболяванията си през този период, както и за евентуална фамилна обремененост.

От тогава, освен шизофрения, по медицински картон има и други психиатрични диагнози (олигофрения; болест на Блойлер), както и регистрирани измерени високи стойности на артериалното налягане, на кръвната захар и хиперхолестеролемия. Насочващият я лекуващ лекар е описал в медицинския ѝ картон хепатоспленомегалия и акромегалия.

От статуса: направи впечатление изразената брадипсихичност, апатичност и мудност.

Също така впечатляващ е и външният вид на пациентката:

– подкожна мастна тъкан – добре развита, със засягане на цялото тяло, но по-изразено по трункуса (затлъстяване IV степен; при височина 160 cm – 140 kg);

– суха кожа с редуцирано окосмяване по тялото, подмишниците и пубиса и увеличено по брадата; сухи и чупливи нокти;

– акромегалия – едри скули и голяма мандибула с прогнатия, с голям език, затрудняващ огледа на гърлото и голям нос; пациентката няма зъби;

- ръце - с уголемени размери , като лапи;
- ходила - уголемени, с № 43 на обувките.

При физикалното изследване се установи:

- щитовидна жлеза и периферни лимфни възли -палпаторно неуголемени;
- корем – много над нивото на гръдния кош, мек, неболезнен при палпация; черен дроб – на 4 cm под ребрената дъга; слезка - на 3 cm;
- масивен симетричен гръден кош, малена респираторна подвижност, двустранно, изострено везикуларно дишане с оскъдно дребни влажни хрипове в основите;
- ритмична сърдечна дейност с честота 76 удара в мин., глухи сърдечни тонове, АН 140/80; 160/90.

От параклиничните изследвания се установи:

- дислипидемия с по-изразено повишение на общия холестерол и LDL - холестерола (холестерол-7,57-7,97 mmol/l; LDL холестерол-5,89 mmol/l; HDL-0,92; mmol/l триглицериди-2,33 mmol/l);
- повишени стойности на серумните трансаминази - СГОТ-62U/l; СГПТ-96U/l;
- повишени стойности на кръвна захар КЗП педи лечението (9,4, 13,2, 15,0 и 10,2, 8,1, 10,0).

Възникналите в резултат на клиничната картина суспекции за акромегалия наложиха провеждането на следните изследвания и консултации:

Пулмограма – без инфилтративни засенчвания.

Рентгеново изследване на черепна кухина с центраж села турцика: цялостно уголемени размери на черепа, деструкция на дорзум селе.

Графия на метакарпални кости и фаланги : удължени кости на метакарпуса и фалангите, средно изразено разреждане на костните гредички.

Профилна графия на пета: дебелина на меките тъкани 26mm (при норма за жени по-малко от 18 mm).

КАТ на главов мозък и села турцика: Значителна фронтална корова атрофия; голям хипофизарен аденом, обхващащ интраселарното пространство, избутва и лизира дясната част на Дорзум селе (размери на хипофизата-19,6/16,9мм,

каптираща значително контрастната материя, като повишава денситета до 101ХЕ); лека хидроцефалия; хипоплазия на двата фронтални лоба.

Абдоминална ехография:

визуализират се части от сегментите на черния дроб със стеатоза, останалите органи трудно се визуализират, но с впечатление за уголемена слезка.

Ехография на ЩЖ – долногранични размери с нехомогенна структура и множество дребно огнищни промени.

ЕКГ: Индиферентна ос. Синусов ритъм .

Ехокардиография: ЛК- с нормални размери и запазена систолна функция. ФИ-76 %, с нормална кинетика. Интактен клапен апарат. Нормални десни кухини. Аорта – б.о.

Консултация с офталмолог: Визус: ДО-0,2/0,25/НК и ЛО-0,2/0,25/НК. Очни дъна – артерии с усилени рефлекси. Ретини-б.о. Папили – с ясни граници. Периметрия (цветна и нормална) – с данни за концентрично ограничено периферно зрение, без наличие на битемпорална хемиянопсия.

Консултация с неврохирург: Оформен акромегалиен синдром на базата на хипофизен аденом (соматоаденом). Подлежи на оперативно лечение. При отказ от оперативно лечение, може да се опита терапия с парлодел .

Хормонални изследвания: f T 4 – 0,00 ng /dl (0,71-1,85 ng/dl) ; TSH – 32,70 μ U/ml (0,47-5,01 μ U/ml); Растежен хормон – 0,3ng/ml (0-7ng/ml); Пролактин – 145,52mIU/l(39-451mIU/l); Кортизол – 324,95nmol/l (140-500nmol/l); Имунореактивен инсулин – 9,9 uU/ml (5,0-20,0uU/ml).

Имунологични изследвания: ТАТ (-) отр.; МАТ (+) пол. с титър 1: 400.

При контролния преглед след 6 месеца се установи съществено намаляване на брадипсичността и мудността на пациентката. Отчете се също и известно подобрение на мастния профил (холестерол – 6,28 mmol/l; LDLхолестерол - 4,73mmol/l; HDL-1,22 mmol/l), макар и недостигане на нормата, както и нормализиране стойностите на трансаминазите. Контролното изследване на f T 4 –0,79 ng /dl (0,71-1,85 ng/dl) и TSH-8,25 μ U/ml (0,47-5,01 μ U/ml), показва добро повлияване от заместителното лечение.

При контролния преглед след 10 месеца

(30. 09. 2004.) направи впечатление, че брадипсихичността на пациентката е намаляла още повече – тя е напълно ориентирана за време и място, и дори разказа, че е имала големи затруднения в училището. Направиха се следните изследвания:

Контролен КАТ. При извършеното скениране се установи:

Хипофизата е с приблизителни аксиални размери 9/6 мм – гранични размери и без локални патологични промени, като не каптира усилено КМ, както при предишното скениране; турско седло е с уголемени напречни размери; персистират останалите промени на мозъка.

Консултация с психиатър: По време на прегледа без халюцинации и налудности. С понижен коефициент на интелигентност. Трудно е да се прецени дали психичните нарушения се дължат само на ендокринологичните нарушения или има и първично психиатрично заболяване.

Прецени се, че най-добре за пациентката е да остане на лечение в дома в село Ровино под наблюдение на психиатър и ендокринолог.

Контролни хормонални изследвания: FT4-0,80 (0,71-5,01); TSH4,02(0,47-5,01)

Обсъждане

Физикалната находка на пациентката създаде суспекции за акромегалия. Направените графия на черепа с центраж села турцика и КАТ доказаха значително уголемяване на хипофизата . По тази причина първоначално се прие, че се касае за акромегалия на базата на соматоаденом. След резултатите от хормоналните изследвания се установиха нормални стойности на растежния хормон и данни за тежък първичен хипотиреоидизъм. Това наложи промяна на диагнозата. Прецени се, че първопричина за състоянието на пациентката е тежкият хипотиреоидизъм, а промените на хипофизата са обусловени от постоянната ѝ стимулация. Предположенията се потвърдиха след установеното при контролната КАТ намаление на размерите на хипофизата след проведено лечение с L-тироксин.

Започна се лечение с L-тироксин с покачваща се дозировка – от 12,5 хг в началото до 150 хг. Още при започването на заместителната терапия се отчете подобрение в психичния

статус и способността на пациентката да се самообслужва.

Прие се, че вероятно пациентката има хипотиреоидизъм от детска възраст. Прецени се, че е по-малко вероятно хипотиреоидизмът да се дължи на тиреоидит на Хашимото (има положително изследване за МАТ).

Лечението на захарния диабет се започна с Метформин 3 пъти по 425 mg със задоволителен контрол (6.2, 4.8, 4.6 и 5.7, 4.4 ,4.6). Хлоразинът, с който пациентката беше лекувана, постепенно се отне от терапията.

Описаният случай представлява интерес не само защото синдромът на хипотиреоиден акромегалоидизъм е рядко срещан, особено при подобрените диагностични способности на съвременната медицина. При нашата пациентка много тежкият хипотиреоидизъм е съчетан с диабет тип II, обезитас и артериална хипертония. Това са елементи на Метаболитния синдром (2), като в случая не може да се изключи съучастието на централно регулаторни механизми. Без съмнение тежките и нелекувани хормонални нарушения до голяма степен определят и метаболитните нарушения. Това се потвърждава и от подобрението на мастния профил след лечението.

Случаят е показателен и за това колко блиски могат да са симптомите на някои ендокринологични и психиатрични заболявания и какви могат да са последствията от ненавременното им разпознаване.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Анастас Савов Петров
МБАЛ АД „Д-р Братан Шукеров“, I ВО,
Смолян, бул. „България“ №2 п. код 4700

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Anastas Petrov
Poly-profiled Hospital of Active Treatment
„Dr Bratan Shukerov“ Smolian,
bul. Bulgaria 2, 4700

Romanian Society of Endocrinology
Preliminary Annoucement

The 13th BALCAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY

19-22nd
October 2005

will take place at
Patriarchal Palace, Bucharest, Romania

Topics:

1. Thyroid Cancer in Balkan Area
2. Iodine Defficiency Disorders in the South Eastern Europe
3. Pituitary Diseases
4. Endocrinology of the Breast
5. The Quality of the Anti-Diabetic Care in the Balcan Area
6. The Endocrinology of the Heart
7. Incidental Adenomas in the Endocrine Diseases
8. Bone Metabolic Diseases
10. Paediatric Endocrinology
11. Therapy of the Autoimmune Endocrine Disorders
12. Pineal Gland
13. Gastroenteropancreatic Endocrine Tumors
14. Fetal Endocrinology
15. Endocrine Surgery

Local organizing commitee:

President Mihail COCULESCU
email: m.coculescu@uni-davila.ro

Secretary Corin BADIU
email: badicrin@yahoo.co.uk

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.

КОНСЕНСУС

„Превенция и лечение на диабетна нефропатия“ 2

на Българско дружество по ендокринология
Българско научно дружество по нефрология
Варна, 9 април 2005

В целия свят диабетната нефропатия е огромен социален и здравен проблем. Повече от 15 години след приемането на Декларацията от Сент-Винсент поставените в нея цели са далече от реалността, поне що се отнася до диабетната нефропатия. Нейната честота не само не е намаляла с прогнозираните 33 %, но се увеличава непрекъснато с бързи темпове. Близко половината от новите пациенти на диализа са диабетици.

За щастие, прогресията на диабетната нефропатия може да бъде забавена значително, а при навременното лечение – дори да бъде предотвратена.

Трябва да се работи в три насоки, за да стане тази цел реалност:

1. Тясна колаборация между всички здравни специалисти, ангажирани с превенцията и лечението на диабетната нефропатия;
2. Убеждаване на здравната администрация и обществото, че с лесни за изпълнение и сравнително евтини мерки могат да бъдат икономисани огромни разходи за лечение със заместващи бъбреците методи;
3. Обучение на диабетиците, на предразположените за развитие на диабет, на цялото население.

Тези цели се променят във времето така:

1. Превенция на диабета
2. Превенция на диабетната нефропатия
3. Забавяне на прогресията на диабетната нефропатия
4. Забавяне на прогресията на бъбречната недостатъчност
5. Превенция на усложненията на бъбречната недостатъчност
6. Ранно лечение на усложненията на бъбречната недостатъчност
7. Навременна подготовка за диализно лечение

Разпределението на посочените задачи е следното:

А) Задачите се изпълняват само от ендокринолог

1. Превенция на диабета
2. Превенция на диабетната нефропатия

Б) Задачите се изпълняват от ендокринолог и нефролог

3. Забавяне на прогресията на диабетната нефропатия
4. Забавяне на прогресията на бъбречната недостатъчност

В) Задачите се изпълняват само от нефролог

5. Превенция на усложненията на бъбречната недостатъчност
6. Ранно лечение на усложненията на бъбречната недостатъчност
7. Навременна подготовка за диализно лечение

Лечебни стратегии за превенция на диабетната нефропатия и за забавяне на прогресията ѝ:

1. Стриктен контрол на гликемията
2. Стриктен контрол на артериалното налягане
3. Блокиране на RAAS
4. Намаляване на протеинурията
5. Промяна в стила на живот (физическа активност, отслабване)
6. Спиране на тютюнопушенето
7. Диета (сол, избягване на хиперпротеинно хранене)
8. Лечение на дислипидемията (включително плеотропните ефекти на статините)
9. Антиагреганти
10. Ранно лечение на анемията
11. Ранно лечение на дефицита на калцитриол

Препоръки за гликемичен контрол:

| | добър | задоволитен | Лош |
|--|-------|-------------|-------|
| Плазмена глюкоза на гладно (mmol/l) | < 6,1 | > 6,1 | ≥ 7,0 |
| Постпрандиална плазмена глюкоза (mmol/l) | < 7,5 | ≥ 7,5 | > 9,0 |
| HbA _{1c} (%) | ≥ 6,5 | > 6,5 | > 7,5 |

Ограничения в белтъчния прием:

1. При GFR 90-55 ml/min – 0,8 g/kg идеално телесно тегло/дневно
2. При GFR 54-25 ml/min – 0,6 g/kg идеално телесно тегло/дневно и при определени болни - Ketosteril
3. При GFR 24-10 ml/min – 0,4 g/kg идеално телесно тегло/дневно и при определени болни - Ketosteril
4. При GFR < 10 ml/min на диализно лечение – 1,2-1,4 g/kg идеално телесно тегло/дневно

Прицелни нива за артериално налягане:

под 130/80 mmHg (ADA 2004, JNC VII 2003; WHO/International Society of Hypertension 2003)
под 125/75 mmHg при протеинурия > 1g/24 часа (JNC VII 2003; WHO/International Society of Hypertension 2003)

Прицелни нива за липиди:

| | |
|-------------------------|----------------------------|
| Общ холестерол (mmol/l) | < 4,5 (< 4,8) |
| LDL-холестерол (mmol/l) | < 2,6 (< 1,8) |
| HDL-холестерол (mmol/l) | > 1,0 (мъже), > 1,3 (жени) |
| ТГЛ (mmol/l) | < 1,7 |

Ранно лечение на анемията при диабетна нефропатия:

1. Включване на еритропоедин при Hb < 110 g/l
2. Прицелно ниво на Hb – 120-130 g/l

Антиагрегантна терапия при диабетна нефропатия:

Аспирин – 100-150 mg/дневно
Clopidogrel

За реализацията на тези цели е необходимо да бъде убедена здравната администрация и обществото, че с лесни за изпълнение и сравнително евтини мерки могат да бъдат икономисани огромни разходи за лечение със заместващи бъбреците методи. Необходима е спешна промяна в нормативната база, която да осигури възможността добрите пожелания да станат реалност.

1. Промяна в Наредбата за диспансеризация, която да осигури диспансерно наблюдение поне 3 пъти в годината на болните с диабетна нефропатия от екип от ендокринолог и нефролог;

2. Създаване на реална възможност за скрининг на диабетниците за диабетна нефропатия

3. Задължително включване на изчислен креатининов клирънс към изследванията на диабетниците, реимбурсирани от НЗОК

ежегодно при стойности над 90 ml/min/1,73m²;
два пъти годишно при стойности 90-60 ml/min/1,73 m²
до четири пъти годишно под тези стойности.

4. Промяна в Лекарствения списък на НЗОК, която да даде възможност на ендокринолози и нефролози да провеждат нефропротективна терапия с ACE-инхибитори с доказан ефект и имащи съответно показание в Кратката характеристика на продукта.

5. Създаване съвместно от ендокринолози и нефролози на програми посветени на диабетната нефропатия и борбата с нея, които да са насочени за обучение на:

Болни с диабетна нефропатия с бъбречна недостатъчност
Болни с диабетна нефропатия без бъбречна недостатъчност
Диабетици без диабетна нефропатия
Лица с метаболитен синдром
Здравото население.

Ендокринолози и нефролози трябва да действат като един тим, за да бъдат полезни за болните с диабетна нефропатия.

Доц. Анна-Мария Борисова

Председател на Българско
дружество по ендокринология

Доц. Пенчо Симеонов

Председател на Българско
научно дружество по нефрология

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. Списание то излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори се поместват на английски с цялостен или избран 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 чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната ipotesi и целта на разработката, използваните ме-

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).

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.

тоди, 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 резюмето 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.

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 и опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номе-

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

рацията 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, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилията 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.

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

Reference to a book chapter:

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: The Thyroid (Eds. L. Braveman and R. Utiger). 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)

• • •

По покана на МЗ на посещение в България от 26.04 до 06.05.2005 бяха проф. д-р Фритц ван дер Хаар (САЩ), проф. д-р Питър Лаубърг (Дания) и проф. Жан ван Инген (Холандия). Като официални представители и експерти на СЗО/УНИЦЕФ по контрола на йоддефицитните заболявания гостите направиха цялостен преглед на Националната програма за йодна профилактика и оценка относно изпълнението ѝ. Бяха осъществени посещения в различни звена на системата, срещи със специалисти и отговорни представители на здравеопазването от различни институции, вкл. Клиничния център по ендокринология и геронтология на МУ-София.

На заключителната среща със Заместник-министъра на здравеопазването Д-р Л. Куманов и на последвалата пресконференция гостите изказаха дълбоко удовлетворение от изпълнението на Националната програма и от постигнатите резултати. Според тях, България би могла да бъде пример за много страни, включително за тези от Европейския съюз, по отношение организацията на системата и контрола на ЙДЗ.

След приключване на мисията, заключенията на тримата експерти са официално потвърдени в писмен доклад до съответните международни организации, с предложение до СЗО за издаване на официален сертификат удостоверяващ постигнатия от страната ни успех – ликвидиране на йоддефицитните заболявания.

• • •

На тържествена церемония по повод празника на Медицинския университет София, състояла се на 6 април т. г. в зала „София“ на Народното събрание, бяха връчени годишните отличия за значими научни постижения на 15 учени-преподаватели от университета.

Носител на най-високото отличие за 2005 г. – почетния знак на МУ, София I-ва степен „Асклепиус“, е професор д-р Боян Лозанов, д. м. н. (Клиничен център по ендокринология и геронтология).

Това отличие, връчено за втори път след 2004 г., се присъжда за цялостен принос в развитието на българската медицинска наука, образование и практика.

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)