



ISSN 1310-8131

Том XII / Volume XII

Книжка 2 / Number 2, 2007

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам. Гл. редактор: Вл. Христов
Секретар: Р. Ковачева

Editor-in-Chief: Bojan Lozanov
Associate-Editor-in Chief: Vl. Christov
Scientific secretary: R. Kovatcheva

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, В. Цанева,
Д. Коев, Ив. Цинликов, К. Христов, К. Копри-
варова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М.
Протич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова

Editorial Board:

А.-М. Borissova, Al. Kurtev, V. Tzaneva, L. Koeva, I.
Tzinlikov, D. Koev, K. Koprivarova, K. Hristozov
M. Protich, M. Petkova, L. Dyankov, M. Orbetzova,
S. Zakharieva, Tz. Tankova,

Редакционен съвет:

Ат. Киряков, Г. Кирилов, Е. Рачев, Ж. Геренова,
Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев,
Т. Хаджиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов

Advisory Board:

A. Kiriakov, G. Kirilov, E. Rachev, J. Gerenova,
I. Atanassova, I. Daskalova, K. Tzachev,
T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),
Б. Каранфилски (Скопие), П. Кенгъл-Тейлър
(Нюкасл на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ),
Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинкера (Пица), С. Рефетоф (Чикаго), М.
Серрано Риос (Мадриг), Й. Фьовени (Буганеща)

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- *Bulgarian Citation Index*
- *National Library of Medicine, Bethesda*
- *The Librarian Royal Society of Medicine, London*
- *Academic National de medicine Bibliotheque, Paris*
- *British Diabetic Association, London*
- *Who Regional Office for Europe, Copenhagen*
- *Who Health Organization Library (periodicals), Geneva*
- *Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa*

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XII, книжка 2, 2007

Съдържание

Оригинални статии

А.-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков, И. Атанасова, М. Вуков*, Н. Асланова, Й. Влахов, Лилия Даковска

Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация 68

Ива Стоева, Рени Колева, Д. Захариев

Актуален ръст и прогноза на ръста при деца с вроден хипотиреоидизъм открити чрез неонатален тиреоиден скрининг 78

Михаил Боянов, Анна-Мария Борисова, Сабина Захариева, Пламен Попиванов, Русанка Ковачева, Александър Шинков

Анализ на приложението на количествения ултразвук при диагностицирането и лечението на остеопорозата 89

Ралица Робева

Андрогени при мъже с метаболитен синдром 96

Енчо Енчев, Николай Ботушанов

Оценка на взаимовръзката между възраст на менархе, период на кърмене и костна минерална плътност на лумбални прешлени при постменопаузални жени104

Казуистика

А. Еленкова, С. Захариева, Х. Jeunemaitre, AP Gimenez-Roquerlo, Г. Ганчев

Първият случай на болестта на von Hippel-Lindau фенотип 2С в България111

Указания за авторите 122

Хроника 126

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145 Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

- Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
- Державна Наукова Мегична Библиотека, Киев
- Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
- ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва

ISSN 1310-8131

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XII, number 2, 2007

Contents

Original articles

- Anna-Maria Borissova, Russanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Iliana Atanassova, Mirtsho Vukov*, Nina Aslanova, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska**
Prevalence and Features of the Metabolic Syndrome in Unselected Bulgarian Population 68
- Iva Stoeva, Reni Kolev, Dinko Zachariev**
Attained Height and Prognostic Final Height in Children with Congenital Hypothyroidism Picked up by Neonatal Thyroid Screening 78
- Mihail Boyanov, Anna-Maria Borissova, Sabina Zaharieva, Plamen Popivanov, Rusanka Kovacheva, Alexander Shinkov**
Analysis of the Use of Quantitative Ultrasound of Bone in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis 89
- Ralitsa Robeva**
Androgens in Male with Metabolic Disturbancies Syndrome 96
- Entcho Entchev, Nikolay Botushanov**
Bone Mineral Density of Lumbar Spine and its Relationship with the Age at Menarche and the Period of Lactation in Postmenopausal Women 104
- ### Casuistics
- A. Elenkova, S. Zacharieva, X. Jeunemaitre, AP Gimenez-Roqueplo, G. Gantchev**
First Case of von Hippel-Lindau Disease Type 2C in Bulgaria 111
- Instructions to Authors** 122
- Chronicle** 126

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 (GSM 0888/68 03 43), Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация

Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Вуков М*, Асланова Н, Влахов Й, Лилия Даковска

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет – София

*Национален център по Медицинска информация, Медицински университет – София

Prevalence and Features of the Metabolic Syndrome in Unselected Bulgarian Population

Anna-Maria Borissova, Russanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Iliana Atanassova, Mirtsho Vukov*, Nina Aslanova, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska

Clinical Centre of Endocrinology, Medical University – Sofia

*National Centre of Medical Information, Medical University – Sofia

Резюме

Задача: Целта на проучването е да се определи сред българската популация ≥ 20 -годишна възраст разпространението и характеристиката на метаболитния синдром (МС).

Дизайн и методи: Данни от подготвен въпросник, кратко физикално изследване и кръвни проби са взети от 2415 лица на възраст ≥ 20 години. Популационната оценка е направена на база данните от Националния статистически институт от 31.12.2005 година по брой и разпределение по пол.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence and the characteristics of metabolic syndrome (MetS) in Bulgarian adults aged ≥ 20 years.

Research design and methods: Data from a structured questionnaire, brief physical examination and blood samples were collected from 2415 individuals aged ≥ 20 years. Population estimates were calculated by applying sampling weights derived from the 31.12.2005 of Bulgarian Statistic Institute.

Results: The estimated national prevalence

Резултати: Разпространението на метаболитния синдром в България е 30,8 %. В млада възраст (≥ 20 -44 г) мъжете имат значимо по-висока честотата на МС в сравнение с жените – 84,24 % срещу 15,75 % ($p < 0,001$); в средна възраст (45-59 г) честотата на МС между двата пола е близка – 45,31 % срещу 54,69 %; в третата възраст (≥ 60 г) жените имат значимо по-често МС в сравнение с мъжете – 66,16 % срещу 33,84 % ($p < 0,001$).

68,42 % от лицата с НВТ имат и МС, както и 80,6 % от диабетиците или общо 73,88 % от всички лица с възлехигратни нарушения ($n=448$) имат и МС. ЗД и НВТ трябва да се разглеждат като предиктори на МС. Повишените TGL ($> 2,0$ mmol/l) са груп основен предиктор на МС. Това са 77,86 % от всички лица с повишени TGL ($n = 600$) в цялото проучване. По-назад в тази поредност остава повишеното артериално налягане, което в 58,3 % от всички случаи с АХ ($n=1056$) се явява предиктор на МС.

Заклучение: Метаболитния синдром е чест в България. Предиктори на МС са захарният диабет, НВТ, хипертриглицеридемията и артериалната хипертония.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метаболитен синдром, предиктори, пол

Въведение

В края на миналия век са описани група от сърдечно-съдови рискови фактори, съществуващи едновременно – затлъстяване, захарен диабет тип 2 (Т2ЗД), хиперлипидемия и хипертония. Терминът „метаболитен синдром“ се свързва именно с тази група специфични кардиоваскуларни рискови фактори, чията патофизиология се обединява от инсулиновата резистентност (12). Но McLaughlin T. et al. (2003) намират, че само 78 % от лицата с метаболитен синдром имат инсулинова резистентност и само 48 % от лицата с инсулинова резистентност имат метаболитен синдром.

of MetS in Bulgarian adults (≥ 20 years) was 30,8 %. In the young age group (≥ 20 -44 y), men had a significantly higher prevalence of MetS compared to women – 84,24 % versus 15,75 % ($p < 0,001$); in the middle age group (45-59 y) the prevalence of MetS was not significantly different in the two sexes – 45,31 % versus 54,69 %; in the third age group (≥ 60 y), women had a significantly higher prevalence of MetS when compared to men – 66,16% versus 33,84 % ($p < 0,001$).

MetS is found in 68,42 % of subjects with IGT, and in 80,6 % of diabetics. Therefore, diabetes and IGT can be considered as being predictors of MetS in our study. Another predictor of MetS appears to be an increased level of TGL ($> 2,0$ mmol/l). MetS is found in 77,9 % of all subjects with high TGL level. Arterial hypertension appears to be a less strong predictor of MetS, as 58,3 % of hypertensive subjects had MetS.

Conclusions: Metabolic syndrome is common in Bulgaria. The predictors of MetS are diabetes, IGT, hypertriglyceridemia and hypertension.

KEY WORDS: Metabolic syndrome, predictors, sex

СЗО (1999) и АТР III (2001) дават различни дефиниции на метаболитния синдром (МС). Болните с метаболитен синдром имат по-често сърдечно-съдови заболявания, но в различните проучвания тази честота варира от 30 до 400 %. Тази вариативност се дължи от една страна на позоваването на различните определения на синдрома от WHO или АТР III, но от друга страна и на различната продължителност на проследяване на случаите (6, 16).

В съвместна публикация на ADA/EASD аргументирано се разглежда метаболитният синдром, сочен като предиктор на ССЗ, като лошо дефиниран и непоследова-

телно използван. „Комбинацията от рискови фактори не дава по-значим или по-висок сърдечно-съдов риск, отколкото всеки отделен компонент“ – заявяват авторите. Нито дефиницията на АТР III, нито дефиницията на СЗО включва други свързани със ССЗ фактори – възраст, физическа активност, фамилна обремененост със ССЗ (12).

През юни 2005 г. IDF излиза с консенсус по отношение на критериите за оценка на лицата с метаболитен синдром. Водещо изискване е обиколката на талията, което е над 94 см при мъже и над 80 см при жени специфични стойности за европейската етническа група – таблица 1 (11). Според определението на IDF при обиколка на талията над посочената за дадения пол и при наличие допълнително на поне два други показателя за даденото лице се приема наличие на метаболитен синдром (таблица 1).

Троян), югозападна България (Сангански и София), южна-средна България (Пловдив) и югоизточна България – (Кърджали). По данни на Национален статистически институт от 31.12.2005 г. населението на България ≥ 20 -годишна възраст е 6 168 000 – 2 950 000 (47,8 %) мъже и 3 218 000 (52,2 %) жени (1). Подборът на географските райони, на гнездата, на методът на случайна рангомузация в професионалните и социално-икономически общности (учители, полицаи, пожарникари, общински чиновници, лекари, медицински сестри, работници от фабрики, заводи, продавачи от магазините Бриколаж, възрастни хора от старчески домове или пенсионерски клубове) имаше за цел да се подбере представителна група от възрастното население ≥ 20 -годишна възраст. Оптималният прицелен брой на участниците бе съобразен с изследваните

Таблица 1. Критерии за оценка на лицата с метаболитен синдром

Table 1. Criteria for diagnosis of metabolic syndrome

Обиколка на талията Waist size	Мъже (> 94 см) Men (> 94 cm)	Жени (> 80 см) Women (> 80 cm)
ТГЛ/TGL	$\geq 1,7$ mmol/l	$\geq 1,7$ mmol/l
HDL-холестерол HDL-cholesterol	$< 1,0$ mmol/l	$< 1,3$ mmol/l
Кръвно налягане Blood pressure	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Кръвна захар Blood glucose	$\geq 5,6$ mmol/l	$\geq 5,6$ mmol/l

Целта на настоящото изследване е да се определи разпространението на метаболитния синдром в България, следвайки критериите на IDF от 2005 г, както и неговата характеристика.

Проучването е проведено между 2 януари и 17 февруари 2006 г. в 6 големи региона на страната с общо 28 гнезда – северна-средна България (Велико Търново и

параметри (anticipated population proportion – 10 %; confidence level – 95 %; absolute precision – 5 %) и изборът на гнездата е направен с помощта на Националния център за медицинска информация. Изчисленията са

базиран на последните данни на Националния статистически институт от декември 2005 година (1).

Бе подготвен въпросник, в който се включиха пол, възраст, фамилна история за захарен диабет и хипертония (първа степен роднини), заболявания в миналото или в настоящето, настоящо лечение (ако такава се провежда), брой бремености, продължителност на менопаузата, тегло, ръст, индекс на телесна маса (BMI), обиколка на талия – >0,94 m за мъже и >0,80 m за жени са приемани за патологични съгласно приетите от IDF специфични стойности за европеидната етническа група (11), кръвно налягане, тютюнопушене. Предварително всяко лице е дало писмено съгласие за участие в проучването.

Изследователският екип по предварително подготвен маршрут посети всяко набелязано за проучването гнездо; въпросникът бе попълнен чрез интервю лице в лице; последва физикален преглед – ръст, тегло, обиколка на талия. Кръвното налягане бе измерено на дясна ръка след 5 минути покой в седнало положение с живачен манометър (5). Според посоченото ръководство за високо нормално кръвно налягане са приемани стойности 130-139/84-89 mmHg. Така всички лица с кръвно налягане над 140/90 mmHg са приемани за хипертоници. Според стойностите на кръвното налягане и данните от интервюто лицата са разпределени в две групи:

1. Лица с нормално кръвно налягане – нормотоници (НКН) и
2. Лица с повишено артериално налягане – с предварително диагностицирано (известно) кръвно налягане – (ДКН) или с новодиагностицирано кръвно налягане (в настоящото проучване) – недиагностицирано кръвно налягане (НДКН).

Кръвни проби след венепункция на а.subitalis бяха вземани след 12-часов нощен глад за определяне на кръвна захар и липиден профил – общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, TGL (cut-off за TGL >2,0 mmol/l). При гликемия на гладно $\leq 5,5$ mmol/l лицето е квалифицирано като здраво, а

при гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l – за диабетик. При 254 (10,5%) от лицата с гликемия на гладно между 5,6 и 6,9 mmol/l е проведен оГТТ (75 g глюкоза в 200 ml вода) и е изследвана гликемията на 120 минута. Интерпретацията на оГТТ е както следва:

- **Захарен диабет** – недиагностициран до момента (НДЗД) с кръвна захар на 120^{ма} минута ≥ 11 mmol/l (7 лица);
- **нарушен възглехидратен толеранс (НВТ)** – при гликемия на 120та минута ≥ 7.8 mmol/l – <11,0 mmol/l (52 лица);
- **повишена гликемия на гладно (ПГГ)** – при гликемия на 120^{ма} минута <7,8 mmol/l (195 лица);

На базата на тези критерии изследваните лица бяха разпределени в три групи (16):

1. Лица без захарен диабет – здрави (3)
2. Лица с предварително диагностициран (известен) захарен диабет (тип 1 и тип 2) – диагностициран захарен диабет (ДЗД)
3. Лица с новодиагностициран захарен диабет (в настоящото проучване) – недиагностициран захарен диабет (НДЗД)
4. Лица с нарушен възглехидратен толеранс – НВТ (в настоящото проучване)
5. Лица с нарушена гликемия на гладно – ПГГ (в настоящото проучване)

Материал

В проучването бяха включени 2415 лица – 1348 жени (55,80 %) и 1067 мъже (44,20 %). Задължително изискване за включване в проучването бе лицата да са на ≥ 20 -годишна възраст, а горна възрастова граница не се постави. Най-възрастният изследван е жена на 92 години.

Средната възраст на всички изследвани бе $47,72 \pm 14,82$ години (за жените $48,68 \pm 14,40$ години), а за мъжете ($46,51 \pm 14,49$ години). Изследваните 2415 лица бяха разпределени в три възрастови групи: група А (≥ 20 -44 г), група Б (45-59 г), група В (≥ 60 г) – общо, според пола и индекса на телесна маса (таблица 2).

Таблица 2. Разпределение по възраст, пол, среден индекс на телесна маса (BMI) на изследваните 2415 лица
Table 2. Age, sex and BMI distribution in the study population of 2415 subjects

група пол/средна възраст Group sex/mean age	общо n=2415 средна възраст mean age 47,72±14,82	жени n=1348 (55,8%) средна възраст mean age 48,68±14,40	мъже n=1067 (44,2%) средна възраст mean age 46,51±14,49
Група А/Group A ≥20-44 години/age (44,3%) BMI (kg/m ²)	1071 (34,8±6,4) 25,60±5,09	558 (35,2±6,3) 24,32±5,44*/**	513 (34,3±6,5) 27,02±4,26*
Група Б/Group B 45-59 години (35,5%) BMI (kg/m ²)	857 (51,4±4,0) 28,01±4,91	484 (51,3±3,9) 27,56±5,44	373 (51,5±4,2) 28,60±4,05
Група В/Group C ≥60 години/age (20,2%) BMI (kg/m ²)	487 (69,5±7,2) 28,01±4,38	306 (69,2±7,0) 28,04±4,34**	181 (69,2±7,4) 27,95±4,47

* p<0,001; **p<0,001;

Методи

Серумната глюкоза е изследвана чрез автоматизирана глюкозооксидазна процедура с Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche) – кръвна захар 4,9±0,3mmol/l and Presipath (Roche) – кръвна захар – 12,6 ± 0,5mmol/l.

Тоталният серумен холестерол (total-c) и триглицеридите (ТГЛ) са изследвани чрез стандартни ензимни методи, а high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) и low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) – чрез директни ензимни методи с търговски китове (HUMAN, Germany) с напълно автоматизиран анализатор Cobas Mira Plus (ROCHE, Switzerland). Аналитичните качества на липидните и липопротеинните измервания съответстват на препоръчителните критерии на NCEP (The US National Cholesterol Education Program) за аналитична точност и обща грешка.

Статистическа обработка

1. Дескриптивни методи – Вариационен анализ на **количествени променливи** – средна стойност, стандартно отклонение и 95 % доверителен интервал на средната; Честотен анализ на **качествени променливи** (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти); Графични изображения;

2. Методи за верификация на хипотезите:

- Параметрични методи – Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни; Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за повече от две независими групи – проверка за равенство на повече от две средни стойности

• Непараметрични методи – Методу на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива; Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално; Метод на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на средни стойности в повече от две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално; Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи;

3. Корелационен и регресионен анализ – Коефициент на линейна корелация – параметричен (Pearson) и непараметричен (Spearman); Логистичен регресионен анализ – връзка между бинарна (дихотомна) зависимост и множество количествени и качествени променливи;

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (**P-value**) е по-малка α . Като потенциални фактори, участващи в множествения логистичен регресионен анализ (multiple logistic regression analysis), се смятат про-

менливи за които $P < 0,1$ при изучаване на самостоятелното им действие (univariate (simple) logistic regression analysis) (7, 9, 13).

За обработка на данните от проучването беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 11.0.1.

Резултати

От изследваните 1067 мъже при 675 (63,3 %) от тях талията е над 94 см, а от изследваните 1348 жени при 811 (60,2 %) талията е над 80 см или общо при 1486 лица (61,5 % от всички изследвани) талията надвишава посоченият норматив т. е. на лице и абдоминално централно затлъстяване. Метаболитен синдром (МС) съгласно критериите на IDF (11) се доказва при 743 от 2409 лица (30,84 %), от които 349 от 1348 жени (25,9 %) и 394 от 1061 мъже (37,1 %) – $p < 0,001$.

Честотата на МС в трите възрастови категории е различна. В група А МС е на лице при 146 от 1069 лица (13,7 %), в група Б – при 331 от 853 лица (38,8 %) и в група В – при 266 от 487 лица (54,6 %). Прави впечатление нарастване в честотата на МС с напредване на възрастта, като между групи А и В разликата е значима ($p < 0,001$) – таблица 3.

Таблица 3. Разпределение по пол и възраст на лицата с метаболитен синдром спрямо всички изследвани
Table 3. Age and sex distribution of subjects with metabolic syndrome

	Група А/Group A	Група Б/Group B	Група В/Group C
Общо – 743 от 2409 (30,8%) Total – 743 from 2409 (30,8%)	146 om/from 1069 (13,7%)*	331 om/from 853 (38,8%)	266 om/from 487 (54,6%)*
Жени – 349 от 1348 (25,9%) Women – 349 from 1348 (25,9%)	23 om/from 561 (4,1%)**	150 om/from 482 (31,1%)	176 om/from 305 (57,7%)**
Мъже – 394 от 1061 (37,1%) Men – 349 from 1061 (37,1%)	123 om/from 508 (24,2%)**	181 om/from 371 (48,8%)	90 om/from 182 (49,5%)
P	** $p < 0,001$		* $p < 0,001$

* $p < 0,001$ – група А срещу група В; ** $p < 0,001$ – жени срещу мъже в група А; ** $p < 0,001$ – жени в група А срещу група В.
* $p < 0,001$ – group A v.s. group C; ** $p < 0,001$ – women v.s. men group A; ** $p < 0,001$ – women in group A v.s. group C.

При сравнения направени само сред лицата с доказан метаболитен синдром се установява, че в **група А** мъжете имат значимо по-висока честотата на метаболитния синдром в сравнение с жените ($p < 0,001$). В **група Б** честотата е близка между двата пола, но в **група В** жените имат значимо по-често метаболитен синдром ($p < 0,001$) – таблица 4.

Таблица 4. Сравнение между двата пола по отношение честотата на метаболитния синдром за всяка възрастова група

Table 4. Comparison of the metabolic syndrome frequency between two sexes in the different age groups

	Група А/Group A ≥20-44 години/age (n=146) с МС/with MetS	Група Б/Group B 45-59 години/age (n=331) с МСwith MetS	Група В/Group C ≥60 години/age (n=266) с МС with MetS
Жени с МС Womens with MetS	23 (15,75%)*	150 (45,31%)	76 (66,16%)*
Мъже с МС Men with MetS	123 (84,25%)*	181 (54,69%)	90 (33,84%)*
*p	<0,001		<0,001

* $p < 0,001$ – жени с МС група А срещу група В; жени срещу мъже в група А и в група В.

* $p < 0,001$ – women with MetS group A v.s. group C; women v.s. men in group A and in group C.

МС се среща с различна честота сред лицата с въглехидратни нарушения (захарен диабет и НВТ), сред лицата с липидни нарушения, както и сред хипертониците (таблица 5).

Таблица 5. Честота на МС сред лицата с въглехидратни нарушения, с липидни нарушения или с АХ в изследваната група лица (n=2409)

Table 5. Frequency of metabolic syndrome in subjects with impaired carbohydrate metabolism, lipid disturbances or hypertension in the whole group (n=2409)

Показател Parameter	Общо/total (n=2415)	Лица с МС subjects with MetS	Лица без МС subjects without MetS
Кръвна захар/ Blood glucose ≥5,6mmol/l p	448 18,55%	321 13,30%*	127 5,25%* p<0,01
Кръвно налягане Blood pressure >140/90 mmHg	1056 43,72%	616 25,51%	440 18,22%
HDL- холестерол/ cholesterol <1,0 mmol/l- мъже/mens <1,3 mmol/l- жени/womens p	600 24,84%	127 5,25%**	473 19,58%** <0,001
ТГА/TGL >2,0 mmol/l p	402 16,64%	313 12,96%*	89 3,68%* <0,01

* $p < 0,01$ – КЗ при лица с МС срещу лица без МС; ТГЛ при лица с МС срещу лица без МС;

** $p < 0,001$ – HDL-холестерол при лица с МС срещу лица без МС;

* $p < 0,01$ – BG in subjects with MetS v.s. subjects without MetS; TGL in subjects with MetS v.s. subjects without MetS;

** $p < 0,001$ – HDL-cholesterol in subjects with MetS v.s. subjects without MetS;

В цялото проучване върху 2415 лица ЗД се установи при 201 и от тях при 162-ма (80,6 %) се установи и МС. От всички 162-ма диабетика с МС 94 (58 %) са с известен ЗД и 68 (42 %) са с новооткрит ЗД. Общо въглехидратни нарушения (ЗД и НВТ) в рамките на МС се установиха при 331 (44,5 %) лица от всички 743 лица с МС (таблица 6).

Таблица 6. Честота и вид на въглехидратните нарушения сред лицата с МС (n=743)

Table 6. Frequency and type of carbohydrate disturbances in subjects with metabolic syndrome (n=743)

лица с МС (n=743) subjects with MetS (n=743)	ЗД/DM	НВТ/IGT	Здрави/Healthy
Имам/Have	162 22,8%	412 22,7%	169 55,5%

В цялото проучване върху 2415 лица АХ се установи при 1056 (43,8 %) и от тях при 616 (58,3 %) се установи и МС. По отношение на HDL-cholesterol и TGL при 600 лица (24,8%) се намери ниско ниво на HDL-cholesterol и при 402 (16,7%) – повишено ниво на TGL (>2,0 mmol/l). Оказва се, че 127 (21,2 %) от лицата с ниско ниво на HDL-cholesterol имат и МС както и 313 (77,9 %) от лицата с повишено ниво на TGL (таблица 7).

Таблица 7. Честота на артериалната хипертония и липидните нарушения сред лицата с МС (n=743)

Table 7. Frequency of hypertension and lipid disturbances in subjects with metabolic syndrome (n=743)

лица с МС (n=743) subjects with MetS	Артериална хипертония/ Blood pressure	HDL-холестерол HDL-cholesterol	ТГЛ/TGL
Имам /Have	616 82,9%	127 17,1%	313 42,3%
Нямат/Have not	127 нямат АХ 127 have not 17,1%	616 нямат ниско ниво на HDL-cholesterol 616 have not low level of HDL-cholesterol 82,9%	427 нямат повишено ниво на TGL 427 have not high level of TGL 57,7%
p	<0,001	<0,001	<0,001

Обсъждане

Метаболитният синдром е грозг от най-опасните сърдечно-съдови фактори: диабет и повишена кравна захар на гладно, абдоминално затлъстяване, висок холестерол и високо кръвно налягане (2, 15, 17). Анализирайки данните от cross-sectional проучване на Bonora E. et al. (2003) се установява, че при оценка в разпространението на МС според критериите на СЗО честотата му е 34 %, а според критериите на NCEP-ATPIII – 18 % (4).

В нашето проучване са включени 2409 лица ≥ 20 -годишна възраст и сред тях съгласно критериите на IDF (2005) МС е установен при 30,84 % – значимо по-често при мъжете (37,13 %) спрямо жените (25,89 %), $p < 0,001$. Тъкмо обратното е при корейските мъже (15,2 %) и жени (19,1 %) (10). Но ако се върнем в Европа отново ще установим, че в Литва според същите критерии на International Diabetes Federation сред популацията на средна възраст МС се среща в 22 % (8).

Тези резултати са по-добри спрямо българските данни (38,8 %), но има две различия, които специално трябва да се отбележат. МС в нашето проучване е диагностициран при cut-off за TGL $> 2,0$ mmol/l и за кръвно налягане $> 140/90$ mmHg. Следователно ние можем да заключим, че МС е по-чест у нас.

Имайки предвид общият брой изследвани лица, честотата на МС в трите възрастови категории е различна – в **група А** МС е налице при 13,65 % от изследваните, в **група Б** – при 38,80 % и в **група В** – при 54,62 %. Прави впечатление нарастване в честотата на МС с напредване на възрастта, като между **групи А и В** разликата е значима ($p < 0,001$). В MetS-Greece Collaborative Group (Athiros VG. et al, 2005) резултатите са подобни – MetS при 20-29-годишни лица е 4,8 %, а сред лица над 70 години – 43 % (3).

Наблюдава се различие и по полов признак в развитието на МС с напредване на възрастта – при жените от 4,09 % (**група А**) МС става 57,7 % (**група В**) – $p < 0,001$, а

при мъжете настъпва удвояване в честотата на МС в **група Б** и **В** в сравнение с младата възраст (**група А**).

Докато в младата възраст (**група А**) мъжете значимо по-често имат МС в сравнение с жените (4,09 % срещу 24,21%, $< 0,001$), то ≥ 60 -годишна възраст (**група В**) честотата на МС и при двата пола е висока и ангажира около и над половината от населението, като леко доминира при жените (57,7 % – жени срещу 49,45 % – мъже, NS) – сравнения за цялата група изследвани ($n=2415$).

При сравнения направени само сред лицата с доказан МС се установява много интересна динамика в развитието му при двата пола в различните възрастови групи, а именно: в **група А** (≥ 20 -44 г) мъжете имат значимо по-висока честотата на МС в сравнение с жените – 84,24 % срещу 15,75 % ($p < 0,001$); в **група Б** (45-59 г) честотата на МС между двата пола е близка – 45,31 % срещу 54,69%; в **група В** (> 60 г) жените имат значимо по-често МС в сравнение с мъжете – 66,16 % срещу 33,84 % ($p < 0,001$).

Заболяването, което най-често участва при формиране на МС е артериалната хипертония – 616 лица (58,3 % от всички 1056 хипертоници в проучването); на второ място по честота са хипертриглицеридемията – 313 лица (77,9 % от всички 402 изследвани с доказана хипертриглицеридемия) и въглехидратните нарушения – 331 (73,88 % от всички 448 лица с въглехидратни нарушения в проучването); най-малко са лицата с ниско ниво на HDL-cholesterol – 127 лица (21,2 % от всички 600 изследвани с доказано ниско ниво на HDL-cholesterol).

Общо въглехидратни нарушения в рамките на МС се установиха при 44,5 % лица от всички 743 болни с МС. Това което специално трябва да се отбележи е, че 68,42 % от лицата с НВТ имат и МС, както и 80,6 % от диабетиците или общо 73,88 % от всички лица с въглехидратни нарушения имат и МС. Следователно съвсем определено ЗД и НВТ трябва да се разглеждат в нашия материал като предиктори на МС.

Друг основен предиктор на МС се явяват повишените TGL (>2,0 mmol/l). Хипертриглицеридемия се наблюдава при 42,12 % от всички 743 болни с МС и това са 77,86 % от всички лица с повишени TGL в цялото проучване (n=402). По-назад в тази поредност остава повишеното артериално налягане, което в 58,3 % от всички случаи с АХ се явява предиктор на МС. Най-слабият предиктор на МС се яви HDL-choI – само в 21,2 % от всички лица с установено ниско ниво на HDL-choI.

Заклучение – 80,6 % от диабетците, 68,42% от лицата с НВТ, 58,3 % от всички хипертоници, 77,9 % от всички изследвани с хипертриглицеридемия и само 21,2 % от всички изследвани с ниско ниво на HDL-choI имат и МС. Така предиктори на МС се явяват захарният диабет, НВТ, хипертриглицеридемията и артериалната хипертония.

Цялостната характеристика на МС сред българската популация показва, че е необходимо внедряване на програми за ранната му диагностика, с което ще се подобри здравният статус на населението в страната.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Национален статистически институт от 31.12.2005г.). Публикуван на 30.03.2006 г. <http://www.nsi.bg/Population/Population.htm>
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23(5):469-480.
3. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papa-georgiou AA, Dionysopoulou SG. et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005 Jul; 7(4):397-405
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J. et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:1283-1289.
5. European Society of Hypertension Guidelines Committee Hypertension 2003;21:1011.

6. Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 285:2486-2497,2001.

7. Fisher L, van Belle G. Biostatistics. *A Methodology for the Health Sciences*. John Wiley & Sons, INC; New York: 1993, p991.

8. Gustiene O, Slapikas R, Klumbiene J, Sakalauskiene G, Kubilius R, Bagdzeviciute S, Zaliunas R. The prevalence of metabolic syndrome in middle-aged in Kaunas population. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(10):867-76.

9. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989, 307 p.

10. Hye Soon Park, Sang Woo Oh, Sung-Il Cho, Woong Hwan Choi, Young Soel Kim. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *Int J of Epidemiology* 2004; 33:328-336.

11. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005.

12. Kahn R, Ferranini E, Buse J, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diab Care* 28:2289-2304,2005.

13. Kinnear P, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. *Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, p386.*

14. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin-resistant. *Am Intern Med* 139:802-809,2003.

15. The metabolic syndrome, *Diabetes Voice special issue*, May 2006, 51.

16. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultations. Geneva, *World Health Org*, 1999.

17. www.idf.org/metabolic_syndrome, website of the International Diabetes Federation.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
УСБАЛЕ
Дамян Груев 6, София – 1303
България

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
University Hospital of Endocrinology
Str. Damian Gruev 6, Sofia – 1303 Bulgaria

Актуален ръст и прогноза на ръста при деца с вроген хипотиреоидизъм открити чрез неонатален тиреоиден скрининг

Ива Стоева¹, Рени Колева², Д. Захариев¹

¹ Катедра по педиатрия, Медицински университет – София

² I ДКЦ Стара Загора

Attained Height and Prognostic Final Height in Children with Congenital Hypothyroidism Picked up by Neonatal Thyroid Screening

Iva Stoeva¹, Reni Koleva², Dinko Zachariev¹

¹ Chair of Pediatrics, Medical University – Sofia

² 1st Diagnostic Consultative Center Stara Zagora

Резюме

Актуално достигнатия ръст (aSDSp) при 72 деца (20 момчета и 52 момичета), на средна възраст $7,6 \pm 3,3$ години, бе съпоставен с прогностичния краен ръст изчислен по два метода: въз основа на генетичната прогноза (MPH-SDS) и на костната възраст (Bayley – Pinneau). Пациентите бяха с уточнена форма на постоянен първичен вроген хипотиреоидизъм на базата на ортотопно разположена щитовидна тъкан, като съмнението, потвърждаването на диагнозата, началото на терапията, проследяването и преоценката на диагнозата се извършваха съгласно препоръките на ЕСПЕ. Актуално достигнатия ръст, прогнозирания краен ръст изчислен по двата метода, бяха в рамките на нормата, характерна за здравите деца.

Abstract

We compared for the first time the actual attained height (aSDSh) in 72 Bulgarian children (20 boys and 52 girls) with congenital hypothyroidism, aged $7,6 \pm 3,2$ yrs (mean \pm SD) to the prognostic final height estimated by two different methods: the genetic prognosis (MPH-SDSh) and the predicted final height based on the bone age according to Bayley-Pinneau. The patients were with proven permanent congenital hypothyroidism (CH) due to orthotopic thyroid tissue; neonatal screening, confirmation of diagnosis, start of treatment with L-Thyroxin, re-evaluation and follow up were performed according to the ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) guidelines 1993 (Revision 1999). The aSDSh of children with CH and the prognostic final height according to the two prediction methods were similar to those in healthy

Най-нисък бе прогностичния краен ръст определен въз основа на среднородителския SDSp (MPH-SDS): $-1,05 \pm 1,2$ ($x \pm SD$); Значимо по-висок бе прогностичния краен ръст, основаващ се на костната възраст по метода на Bayley – Pinneau: $-0,6 \pm 1,4$, $p < 0,0001$. Прогнозата на ръста и по двата метода бе значимо по-ниска от актуално достигнатия ръст. Налице бе значима корелация както на aSDSp с прогностичния краен ръст по метода на Bayley – Pinneau и с MPH-SDS, така и на календарната с костната възраст. При децата с костна възраст над 7 години определянето на прогностичния краен ръст по метода на Bayley – Pinneau е по-прецизен метод в сравнение със среднородителския ръст (MPH-SDS): Прогнозата на ръста е специфично средство с което педиатърът-ендокринолог разполага за подобряване на съдействието на пациента и семейството му с предложената от лекаря терапия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Неонатален тиреоиден скрининг, хипоплазия на щитовидната жлеза, прогноза на окончателния ръст, актуално достигнат ръст

Прогнозирането на окончателния ръст е широко прието в педиатричната ендокрина практика. Прилага се както при висок ръст, така и при изоставане в растежа за оценка на:

1. необходимостта от терапевтични интервенции.

2. ефекта от приложената терапевтична стратегия.

Съществуват два основни метода за прогнозиране на окончателния ръст:

- определяне на генетичната прогноза, напр. въз основа на среднородителския ръст изчислен в SDS (MPH-SDS) предложен от Ranke (28).

- определяне на костната възраст, чрез сравняване на осификационните центрове на дланта на пациента с тези на определени стандарти, напр. въз основа на атласа на Greulich & Pyle. При познат ръст,

children. The lowest values were found for the predicted final height based on the MPH-SDSh : $-1,05 \pm 1,2$ ($x \pm SD$); A significant higher value ($-0,6 \pm 1,4$, $p < 0,0001$) was evident if the prediction of final height was based on bone age of the patients according to Bayley – Pinneau. The aSDSh, however was significantly higher than the final height prognosis by both methods. Positive significant correlations existed between the aSDSh, MPH-SDSh, predicted final height according to Bayley-Pinneau and the bone age and chronological age as well. The final height prognosis according to the Bayley-Pinneau method is more precise comparing to the MPH-SDSh in children with CH over 7 yrs bone age. Conclusion: In order to improve the compliance of the patient and his family with the necessary life-long substitutional L-Thyroxine therapy, the paediatric endocrinologist possesses a specific tool: the final height prognosis.

KEY WORDS: Neonatal thyroid screening, thyroid hypoplasia, predicted final height, mid-parental height SDS, Bayley – Pinneau, attained height SDS

календарна и костна възраст е възможно да се прогнозира окончателния ръст с помощта на нормативни таблици, получени при серийното проследяване на здрави деца, напр. таблиците на Bayley – Pinneau (17).

Избора на оптималната терапевтична стратегия, обезпечаваща максимално висок краен (окончателен) ръст за даден пациент се подпомага съществено от анализа на резултатите получени при съпоставянето на достигнат и прогнозиран краен ръст.

В българската специализирана литература липсват подобни проучвания.

С въвеждането на програмата за неонатален тиреоиден скрининг (НТС) през 1993 година в България коренно се промени терапевтичната стратегия и прогнозата на децата с постоянен вроден хипотиреоидизъм.

Целта на настоящето проучване бе да се проследят зависимостите между ак-

туално достигнатия ръст и прогнозата на окончателния ръст при деца с вроден хипотиреоидизъм на базата на хипоплазия на щитовидната жлеза, открити чрез НТС. Основна задача, която си поставихме, бе да оценим приложимостта на двата метода за прогноза на окончателен ръст в рутинната практика на детския ендокринолог.

Материал и методи

Участваха 72 деца (20 момчета и 52 момичета), на средна възраст $7,6 \pm 3,3$ години, с уточнена форма на постоянен първичен вроден хипотиреоидизъм на базата на ортотопно разположена щитовидна тъкан. Скрининговото изследване, потвърждаването на съмнението за вроден хипотиреоидизъм, започването и контрола на лечението, преоценката на диагнозата са извършвани съответно насоките на работната група „неонатален тиреоиден скрининг“ на ESPE (31-32). Средната възраст при започване на лечението с L-тироксин бе $20,6 \pm 11,9$ дни, в начална доза $13,5 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ (табл. 1). Началната дозировка на L-тироксина бе променяна съгласно клинични и биохимични критерии по време на проследяването. Целта при терапевтичните хормонални контроли бе концентрациите на T4 да бъдат в горния диапазон на възрастовата норма, а тези на ТСХ между $0,3 - 3,8 \text{ mU}/\text{l}$.

При определяне формата на заболяването (най-често след навършване на 2 години, при преоценката на диагнозата), основен визуализиращ метод бе ултразвукът изследване на щитовидната жлеза (фирма GE, линейен трансдюсер 7,5MHz). Обемът ѝ се изчисляваше по формулата на Bruhn (10). Пациентите с хипоплазии на щитовидната жлеза бяха със степенно различен дефицит на тиреоидни хормони при потвърждаване на скрининговото съмнение и преоценката на диагнозата след навършване на 2 години.

Костната зрялост бе изследвана чрез рентгенова графия на лява китка, като оценката се извършваше съгласно атласа

на Greulich&Pyle (17). Измерването на ръста на родителите и децата бе посредством стадиомер при редовните контролни прегледи в амбулаторния кабинет на сектор „Скрининг“ на СБАЛДБ. Данните са представени като SDS (standard deviation score), в зависимост от календарната възраст (метод на Tanner). При оценката са използвани нормативи на Prader (27). Прогнозата на ръста е извършена въз основа на SDS на среднородителския ръст (mid-parental height SDS, MPH-SDS) по формула отчитаща разликата между половете (28). Концентрациите на всички хормонални параметри (TSH и T4 в суха капка кръв, Ultra TSH и T4 в серума) се определяха чрез Delfia методи в сектор „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“ на СБАЛДБ в рамките на Националната тиреоидна скрининг програма. Съмнителна за вроден хипотиреоидизъм бе концентрацията на ТСХ над $15 \text{ mU}/\text{l}$ в суха капка кръв у новороденомежду 3-5 ти ден след раждането. Регистрирането на хормоналните, аукологични данни се извърши посредством специализиран информационен пакет създаден от фирма Инфоарт.

Статистически методи: вариационен, корелационен, регресионен и графичен анализ (Analyse it). За ниво на значимост се прие $p < 0,05$.

Резултати

1. Основни характеристики: Обща група, момичета, момчета.

На табл. 1 са представени най-важните характеристики на включените в проучването деца с постоянен вроден хипотиреоидизъм поради хипоплазия на щитовидната жлеза, открити с помощта на НТС в България. Налице е съотношение между момичета и момчета 2,6:1, в полза на момичетата. Установяват се значими разлики между момичета и момчета по отношение на началната доза на L-тироксина ($13,6 \pm 2,3$ vs $11,9 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, $p < 0,05$), възрастта при провеждане на проучването ($8,1 \pm 3,2$ vs $5,9 \pm 3$ години, $p < 0,05$) и костната възраст при

провеждане на проучването ($8,2 \pm 3,4$ vs $5,1 \pm 3,5$ години, $p < 0,05$). Обемът на щитовидната жлеза, серумните концентрации на ТСХ и Т4 преди започване на лечението и по време на провеждане на проучването не се различават значимо при двата пола.

Актуално достигнатия ръст (aSDSp) на децата с хипоплазия на щитовидната жлеза, както и техния прогнозиран краен ръст изчислен по двата метода, са в рамките на нормата, характерна за здравите деца (фиг. 1). Липсва значима разлика между половете (табл. 1).

2. Сравнение прогностичен краен ръст и актуален ръст

Най-нисък е прогностичния краен ръст определен въз основа на среднородителския SDSp (MPH-SDS): $-1,05 \pm 1,2$ ($x \pm SD$); Значимо по-висок е прогностичния краен ръст, основаващ се на костната възраст по метода на Bayley – Pinneau: $-0,6 \pm 1,4$, $p < 0,0001$ (фиг.1). Прогнозата на ръста и по двата метода е значимо по-ниска от актуално достигнатия ръст (фиг.1).

Чрез множествен регресионен анализ се установява значима връзка на актуално достигнатия ръст и прогностичния краен ръст по Bayley – Pinneau и MPH-SDS (табл. 2). Тази зависимост е по-силно изразена между aSDSp и прогностичния краен ръст по Bayley – Pinneau (фиг. 2).

3. Костна и календарна възраст

Налице е и изключително висока корелация на костната и календарната възраст ($r =$, $p < 0,0001$, фиг. 3).

Обсъждане

Установените при нашите пациенти значими разлики в началната дозировка на L-тироксина между момчетата и момчета се дължат най-вероятно на по-високото тегло на момчетата при раждане. Друг фактор, допринасящ за тази разлика би могла да бъде тенденцията за по-късно започване на лечението при момчетата. Трябва да се подчертае, че началната заместителна доза на L-тироксина при нашите пациенти **не е под $10 \mu\text{g/kg/d}$** и е в рам-

ките на препоръчвания диапазон от 10 – 15 $\mu\text{g/kg/d}$ (29, 31 - 32). Тези начални дози ровки обаче, са по-високи от използваните от някои автори особено ако се имат предвид първите години от въвеждането на неонаталните тиреоидни скрининг-програми. Подчертаваме тази съществена разлика, тъй-като тя е от голямо значение при интерпретация на резултатите свързани с растежа и развитието на децата с постоянен хипотиреоидизъм публикувани от различните автори (9, 11, 12, 14, 18, 30).

Добрата корелация между костна и календарна възраст при лекуваните с 10 – 15 $\mu\text{g/kg/d}$ L-тироксин наши пациенти не дава основание за съществено безпокойство относно авансиране на костната възраст докладвана от други автори, в това число и предварителни наши впечатления (5, 12).

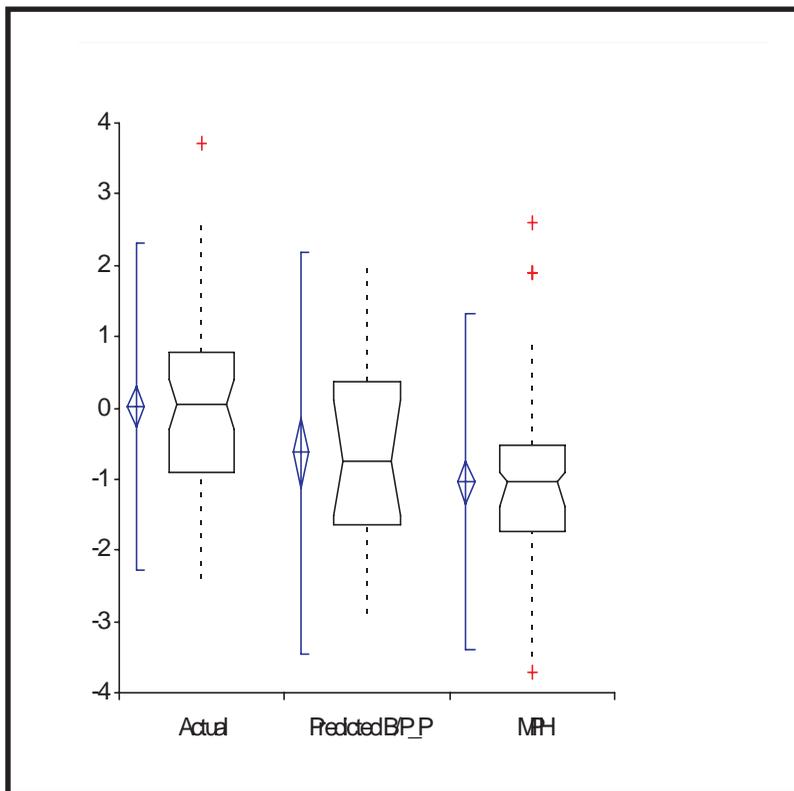
Добре известен факт е преобладаването на момчетата над момчетата сред пациентите с вроден хипотиреоидизъм резултат от дисгенезия на щитовидната жлеза (2, 11, 24,). Някои автори смятат, че това е по-изразено в случаите на ектопия в сравнение с атиреоза (13, 19). С помощта на Френския регистър на пациенти с вроден хипотиреоидизъм са обобщени резултатите на 1242 пациенти с ектопия на щитовидната жлеза и 585 с атиреоза. Установено е съотношение момчета : момчета от 2,8:1 за пациентите с ектопия и съответно 2,58:1 за тези с атиреоза. Намереното от нас съотношение момчета:момчета от 2,6:1 се доближава изключително много до съобщаваните от van Vliet et al през 2003 година за Франция гани (33).

Независимо, че нашите пациенти са с доказани хипоплазии на щитовидната жлеза, при голяма част от тях много рано, още през първите 2 седмици след раждането е налице изключително тежък дефицит на тиреоидни хормони. Възприетото от някои автори проследяване на ръста в зависимост от формата на заболяването – плазия, хипоплазия, ектопия, дисхормоноген-

Таблица 1. Основни клинични характеристики на децата с вроден хипотиреоидизъм (ортопона щитовидна тъкан), открити чрез НТС (средни \pm SD): обща група, зависимост от пола

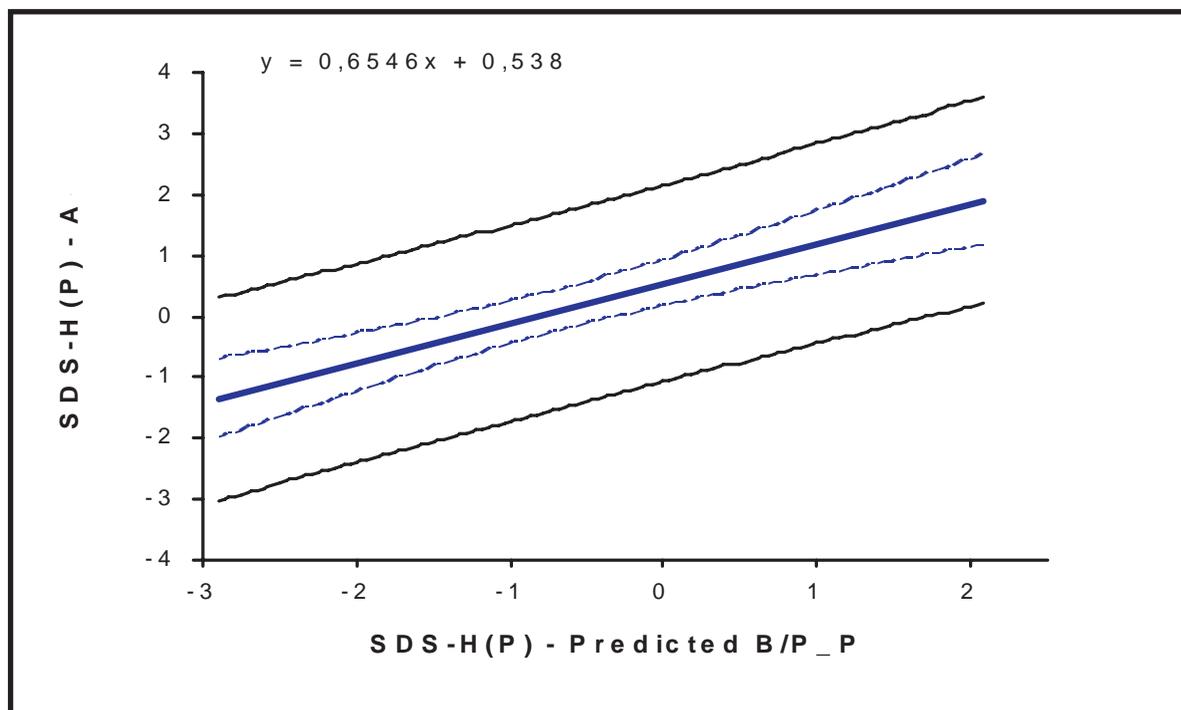
Table 1. Main clinical characteristics in children with congenital hypothyroidism (orthotopic thyroid tissue), picked up by NTS (mean \pm SD): whole group, girls and boys

	Обща група n = 72	Момчета n = 20	Момичета n = 52
Календарна възраст при диагностициране (дни)	20,6 \pm 11,9	25,3 \pm 21,6	18,8 \pm 8,7 p>0,05
Серумни Т4 при диагностициране (pmol/l)	63,2 \pm 43,4	63,3 \pm 45,8	64,5 \pm 42,8 p> 0,05
СерумниТSH при диагностициране (mU/l)	344 \pm 252	303,6 \pm 273,9	360,6 \pm 244 p>0,05
Начална доза на L-Thyroxin (μ g/l/die)	13,5 \pm 2,5	11,9 \pm 2,8	13,6 \pm 2,3 p = 0,03
Тиреоиден обем (ml) при преоценка на диагнозата	1 \pm 0,8	1,2 \pm 0,9	0,99 \pm 0,76 p> 0,05
Възраст (dc) при провеждане на проучването	7,6 \pm 3,3	5,9 \pm 3	8,1 \pm 3,2 p = 0,026
Достигнат ръст (cm) при провеждане на проучването	122,1 \pm 22	111 \pm 19,8	126,6 \pm 21,2
Актуален ръст в SDSp (Prader) при провеждане на проучването	0,019 \pm 1,17	-0,32 \pm 0,9	0,16 \pm 1,2 p> 0,05
Актуален ръст в SDSp (БАН 1962) при провеждане на проучването	0,3 \pm 0,96	0,09 \pm 0,8	0,38 \pm 1 p> 0,05
Костна възраст при провеждане на проучването (dc)o	7,2 \pm 3,8	5,1 \pm 3,5	8,2 \pm 3,4 p <0,01
Актуална концентрация на TCX mU/l	4,5 \pm 0,6*	4,4 \pm 0,77*	4,5 \pm 0,84* p> 0,05
Актуална концентрация на Т4 pmol/l	160,9 \pm 41,9	151 \pm 39,9	165 \pm 42,6 p> 0,05
*SE			



Фигура 1. Сравнение между актуално достигнат ръст (aSDSp), прогнозиран краен ръст по Bayley – Pinneau (Predicted B/P SDSp), и прогнозиран краен ръст въз основа на среднородителския (MPH-SDS) при деца с хипоплазия на щитовидната жлеза ($x \pm SD$)

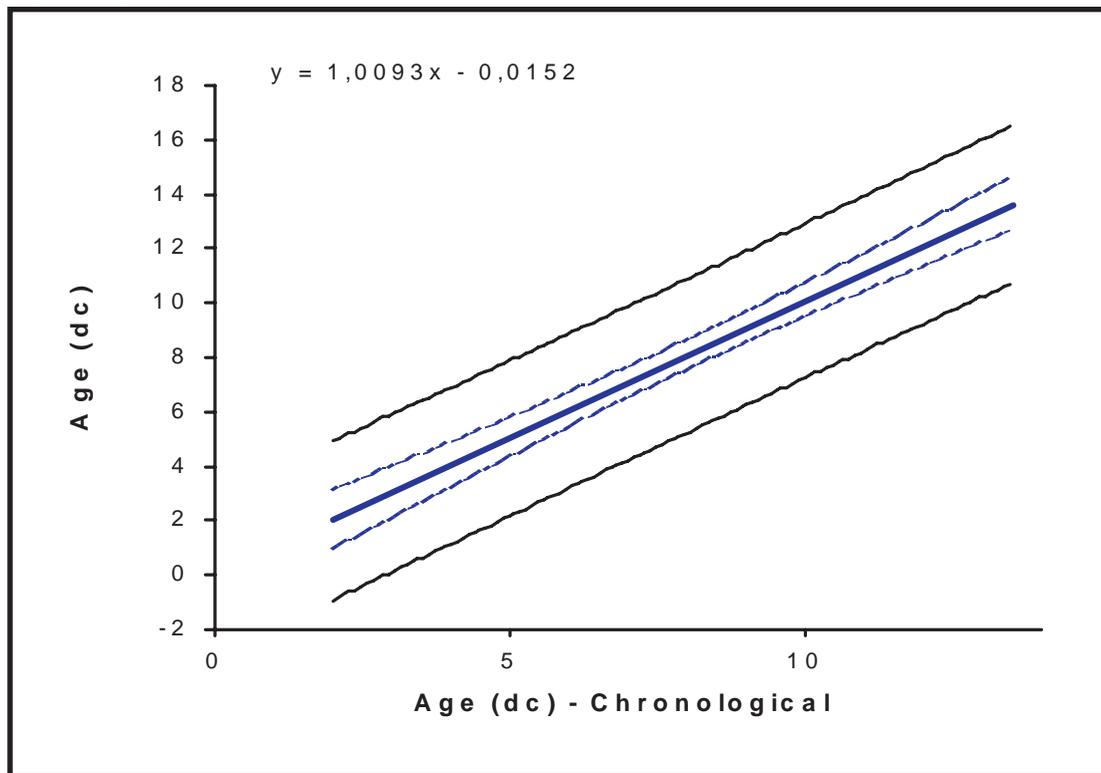
Figure 1. Actual height (aSDSh) compared to predicted final height according to Bayley – Pinneau (Predicted B/P- SDSh) and the midparental height (MPH-SDSh) in children with thyroid hypoplasia ($x \pm SD$)



Фигура 2. Връзка на актуално достигнат ръст (aSDSp) и прогнозиран краен ръст по Bayley – Pinneau (Predicted B/P SDSp)

Figure 2. Correlation between the actual attained height (aSDSh) and the predicted final height according to Bayley-Pinneau (Predicted B/P SDSh)

Фигура 3. Корелация на костната и календарна възраст при деца с ПВХ открити чрез НТС
Figure 3. Correlation between bone age and chronological age at study performance in children with permanent congenital hypothyroidism picked up by NTS



неза (2, 30, 23), според нас невинаги отразява реалния дефицит на тиреоидни хормони през най-ранните и най-интензивни периоди на растеж. По-уместно би било тежестта на заболяването да се определя преди включване на лечението в зависимост от концентрацията на T4, респ. свободния T4, костната възраст, наличието на симптоми (16, 20, 24). Друг аргумент в полза на това становище е значително повисоката относителна честота на хипоплазиите (42 % по 15), за сметка главно на ектопиите, понякога и на „агenezииите“, когато метод на избор при етиологичната класификация е била единствено сцинтиграфията на щитовидната жлеза. Характерно за последните 10-15 години е непрекъснатият спор за преимуществата и недостатъците на сцинтиграфията и ехографията на щитовидната жлеза при определяне формата на заболяването: от пъл-

но отричане на всеки един от тези методи до комбинирането им прилагане (26). В България поради липса на ^{123}I за сцинтиграфия на щитовидната жлеза и недостатъчния опит при новородени се разчита понастоящем основно на ехографията на щитовидната жлеза. С широкото ѝ навлизане в рутинната амбулаторна практика се установи, че голяма част от нашите пациенти смятани с налични ектопии се оказаха с ортопона щитовидна тъкан.

Собствената продукция на тиреоидни хормони при пациентите ни варира в широки граници: от недоловими до намиращи се около долния диапазон на възрастовата норма нива на T4 в серума. Въпреки тази хетерогенност по отношение тежестта на заболяването преди започване на заместителното лечение, нашите резултати, несъмнено подчертават големия положителен ефект на ранната диагноза и адекват-

ното заместително лечение с L-тироксин за нормалното физическо развитие на децата, открити чрез НТС. Доказателство за това са най-вече децата с нормален актуален ръст и нормална прогноза на окончателния ръст на фона на недоловими серумни концентрации на Т4 преди започване на лечението. Нещо повече: и при тях актуално достигнатия ръст е над прогнозирания краен ръст.

Нашите първи резултати относно растежа при деца с перманентен вроген хипотиреоидизъм открити чрез НТС представихме през 2003 година на работната среща по проблемите на вродения хипотиреоидизъм (7). Те бяха еднопосочни с установените в това проучване, въпреки че тогава ръста не бе представен под формата на SDSr. Основните ни резерви при оценката на достигнатия ръст тогава се дължаха на използването на доста остарели за българската детска популация норми, получени при трансверзално проучване през 1962 година. Оценката на ефекта от ранната диагноза и променено лечение върху ръста, но въз основа на нормативите на Prader от 1989 година е несъмнено по-критичен подход и не крие опасност от „надценяване“ на собствените ни резултати. Нормативите на Prader притежават още едно преимущество: те са подходящи и за лонгитудиналното проследяване на растежа на децата с ВХ. Изчисляването на актуално достигнатия ръст в SDSr от друга страна разрешава сравняването на момчета и момичета на различна възраст.

Постигнатите, въпреки по-строгата оценка, много добри резултати, рязко се различават от съобщаваните дотогава в българската литература при деца със закъсняло заместително лечение с L-тироксин (1-4, 6, 25). Докато кардинален симптом при децата с късно открит ВХ е диспропорционалният нанизъм, ние на практика не наблюдаваме деца с изоставане във физическото развитие, ако те се лекуват рано и в оптимални съобразени с възрастовата динамика дози L-тироксин. Липсва естест-

вено и характерната за закъснялото лечение силно изразена фаза на т.н. „catch up growth“ или ефект на растеж на наваксване. Отсъства каквато и да е стигматизация, която парадоксално в отделни случаи би могла да е една от причините за временно спиране на заместителното лечение от страна на родителите с по-ниска здравна култура и/или нарушено доверие пациент/лекар. Изключително голяма рядкост е дисоциацията между интелектуално и физическо развитие.

Установяването на характерните за здравите деца корелационни зависимости между календарна и костна възраст, актуално достигнат ръст и прогнозиран краен ръст въз основа на костната възраст и генетичната прогноза при нашите пациенти са в полза на аргумента, че лечението е основният фактор, променил прогнозата на децата с вроген хипотиреоидизъм. Много интересни са съобщенията на единични автори за известна децелерация на растежната скорост въпреки ранната диагноза и лечение през първата година (20, 23). Подобен лонгитудинален анализ предстои и на нашите пациенти.

Нашите постигнати резултати потвърждават тези на колективите, които започват да лекуват пациентите си преди навършването на 3 седмици и прилагат подобна на нашата терапевтична стратегия (9, 11, 18, 20, 30).

Особено внимание заслужава факта, че ние, както и изброените колеги, установяваме при пациентите актуално достигнат ръст значимо по-висок от прогнозирания краен ръст, независимо от използваните методи. Те се различават от тези при проспективното проучване на 56 деца с ВХ на една от канадските групи, които намират, че прогнозата на окончателния ръст съвпада със среднородителския ръст (8). След достигане на окончателния ръст от нашите пациенти би било интересно да съпоставим нашата предварителна прогноза с действителността.

Трябва да се подчертае, че пациенти-

те с ВХ открити чрез НТС, както и техните родители трябва непрекъснато да бъдат мотивирани да спазват редовния прием на точно определеното количество L-тироксин за цял живот, да се подлагат на чести хормонални контроли и то на фона на липсващи симптоми за заболяване. Още през 1982 година Hulse et al. съобщават, че една трета от откритите чрез НТС новородени при прегледа на 1 годишна възраст са с повишени концентрации на ТСХ, пониски на Т4 и на заместителната доза L-тироксин, поради което препоръчват почест контрол и поддържане на такава заместителна доза L-тироксин, която да обезпечава серумни нива на Т4 в горния диапазон на референтните стойности (21). Подобряване на съдействието от страна на семейството, особено през пубертета, изисква непрекъснати взаимни усилия на лекуващия екип и семейството. Именно кълмлайънс се явява един от определящите фактори за оптималния комплексен краен резултат. Обсъждането на прогнозата на ръста, актуалните резултати по отношение на достигнатия ръст, начините за подобряването му, отговорностите на всеки един от участниците в този процес представляват съществена част от комплексния процес на проследяване през първите 18 години. Забележителни са резултатите на Bain et al, които при 66 пациенти с различни форми на вроген хипотиреоидизъм, намираат, че основните прогностични фактори определящи окончателния ръст са генетичния потенциал, възрастта при началото на лечението и съдействието от страна на семейството с лечението (9).

Важно за практиката е да се очертаят ограниченията и преимуществата на двата метода за прогнозиране на окончателния ръст.

Основаващия се на костната възраст метод на Bayley – Rippeau изисква:

- костна възраст над 7 години при пациента
- графия на лява китка
- атлас на Greulich&Pyle

- хармоничност в развитието: големи неточности когато е налице съществено авансиране или забавяне на костната възраст спрямо календарната

- опит в разчитането на графията и изчисленията

- време

- прецизно измерен актуално достигнат ръст

Негови преимущества са:

- приложимост когато липсват родител/и, и/или техните ръстове

- по-прецизен, тъй-като е по-близък до актуално достигнатия ръст

Прогнозирането на крайния ръст въз основа на генетичния потенциал (MPH-SDS) е основен, метод на избор:

1. преди навършване на 7 годишна възраст

2. при значителна дисхармоничност между календарна и костна възраст

3. при липса на умения за правилно разчитане на графиите

Допълнителни преимущества са:

- по-евтин, по-бърз от костната възраст

Необходими изисквания:

- прецизно измерване на двамата родители!

Изводи

1. Прогнозата на ръста е специфично средство с което педиатърът-ендокринолог разполага за подобряване на съдействието на пациента и семейството му с предложената от лекаря терапия.

2. Определянето на прогностичния краен ръст въз основа на костната възраст по метода на Bayley – Rippeau е по-точен метод в сравнение на основаващата се на среднородителския ръст (MPH-SDS) методика, ако:

- a. Костната и календарната възраст са над 7 години

- b. Липсва авансиране или изостаиване на костното съзряване спрямо календарната възраст

3. Допълнително преимущество на определянето на прогностичния краен ръст въз основа на костната възраст по метода на Bayley – Pinneau е приложимостта му при липсата на родител/родители.

4. Прогностичния краен ръст по Bayley – Pinneau е по-близък до окончателния, колкото по-висока е календарната възраст на пациента

5. Метод на избор за прогнозата на окончателния ръст при деца с костна възраст под 7 години остава генетичната прогноза въз основа на MPH-SDS.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Василева Б, Л. Пенева, Б. Захариева. Резултати от лечение с L-тироксин при деца с вроген хипотиреоидизъм. *Педиатрия* 1992, 2, 21-23.
2. Василева Б, Л. Пенева, Б. Захариева. Врождени хипотиреоидизъм - клиническите форми. А. Физическо развитие. *Проблеми педиатрии* 1987, 30, 41-48.
3. Пенева Л, Б. Василева, А. Куртев, Р. Дунгова. Лонгитудинално изследование соматического развития детей с врожденным гипотиреозом. Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей 1988, *Республиканский сборник научных трудов*, Москва, 76-78.
4. Пенева Л, Е. Стефанова, К. Казакова. Два случая с късно диагностицирана ектопия на щитовидната жлеза. *Педиатрия* 1992; 4, 33-35.
5. Пенева Л, И. Стоева, Р. Григорова, Б. Василева. Резултати от тригодишното провеждане на неонаталния скрининг за вроген хипотиреоидизъм България. *Педиатрия* 1996; 2, 42-46.
6. Пенева Л, И. Стоева. Късно диагностицирани деца с вроген хипотиреоидизъм след въвеждането на неонаталния тиреоиден скрининг в България. - *Педиатрия*, 38, 1999, 2, 18-20.
7. Стоева И. Растеж на деца с перманентен вроген хипотиреоидизъм открити чрез НТС програмата в България – предварителни резултати. Четвърта работна среща с международно участие върху врогенния хипотиреоидизъм в България, София, 10-11 октомври 2003, 89-96.
8. Aronson R, R. M Ehrlich, J. D Bailey, J. F. Rovet. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. - *J Pediatr* 116, 1990; 1, 33-37.
9. Bain P, J. E. Toublanc. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res.*, 2002; 58, 136-142.
10. Brunn J, U. Block, G. Ruf, I. Bos, W. P. Kunze, P. C. Scriba. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (German). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1981; 106, 1338-1340.
11. Bucher H, A. Prader R. Illig. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv paediatr Acta* 1985; 40, 305-316.
12. Casado de Frias E, J. L. Ruibal, F. Reverte, G. Bueno. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. - *Clin Pediatr (Phila)* 32, 1993; 7, 426-432.
13. Devos, H., C. Rodd, N. Gagne, R. Laframboise, G. Van Vliet. A search for the possible molecular mechanism of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1999, 2502-2506.
14. Dickerman Z, L. de Vries. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH – a longitudinal study. *Clin Endocrinology* 1997; 47, 649-654.
15. Fisher, D.A., E.A. Schoen, S. La Franchi, S.H. Mandel, J.C. Nelson, E.I. Carlton, J.H. Goshi. The Hypothalamic – Pituitary – Thyroid Negative Feedback Control Axis in Children with treated Congenital Hypothyroidism.- *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2000, 8, 2722 - 2727.
16. Grant DB. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 70, 464-468.
17. Greulich W. W & S. I. Pyle. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist; 2nd edition, Stanford, *Stanford University Press* 1952.
18. Grueters A. Growth and thyroid disorders. In: Growth disorders, Eds. Kelnar ChJK, Savage MO, Stirling HF, Saenger P, London, *Chapman&Hall*, 1998, 565-574.
19. Hanukoglu, A., K. Perlmann, I. Shamis, L. Brnjac, J. Rovet, D. Daneman. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2001, 186 -191.
20. Heyerdahl S, A. Ilicki, J, Karlberg B. F Kase, A. Larsson. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 86, 1997; 5, 479-83.
21. Hulse JA, D. B. Grant, D. Jackson, B. Clayton. Growth, development and reassessment of hypothyroid infants diagnosed by screening. *British Medical Journal*, 284, 1982, 1435 – 1437.
22. Illig R. Congenital hypothyroidism. *Clinics in Endocrinology and metabolism*. Vol 8, 1979, 1, 49-62.
23. Leger J, P. Czernichow. Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. *Biol Neonate* 55, 1989; (4-5), 218-23.
24. Morin A, L. Guimarey, M. Apezteguia, M. Ansaldi Z. Santucci. Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treat-

ed early: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15, 2002; 7, 973-977.

25. Karahanyan E, J. Milousheva, C. Dimitrov, Y. Marshavelova. Physical and intellectual development in children with congenital hypothyroidism. *Folia Med (Plovdiv)* 34, 1992; (3-4), 22-28.

26. Perry RJ, S. Maroo, A.C. Maclennan, J. H. Jones, M.D.C. Donaldson. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. - *Arch Dis Child* 91, 2006, 972 -976.

27. Prader A, R. H. Largo, L. Molinari, C. Issler. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. *Helv. Paediat. Acta. suppl.* 52, 1989, 1-125

28. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature.- *Horm Res* 45, 1996; (suppl 2), 64-66.

29. Rose SR, R. S. Brown. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 117, 2006; 6, 2290 – 2303

30. Salerno M, M. Micillo, S. Di Maio, D. Capalbo, P. Ferri, T. Lettieri, A. Tenore. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening.- *Eur J Endocrinol* 2001; 145, 377-383.

31. Working group on NTS of the European Society for Pediatric Endocrinology.-Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1993; 152, 974-975.

32. Working group on NTS of the European Society for Pediatric Endocrinology: Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1999; 52, 49-52.

33. Van Vliet G, B. Larroque, L. Bubuteishvili, K. Supernant J. Leger. Sex – specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2003, (5) 2009-2013.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ива Стоева, ДМ

УСБАЛДБ – ЕАД София
Сектор "Скрининг и функционална хормонална диагностика"
Бул. Акад. Иван Гешов 11 София 1606
Тел. +359 2 952 31 96 e-mail: stoeva_iva@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Iva Stoeva, MD, PhD

University Pediatric Hospital, Screening and functional hormonal diagnostics
11 Boul Akad. Ivan Geshov Sofia 1606
Tel. +359 2 952 31 96 e-mail: stoeva_iva@abv.bg

Анализ на приложението на количествения ултразвук при диагностицирането и лечението на остеопорозата

Михаил Боянов¹, Анна-Мария Борисова², Сабина Захариева², Пламен Попиванов¹, Русанка Ковачева², Александър Шинков²

(Работна група по фармако-икономически анализ на остеопорозата)

¹Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

²Клиничен център по ендокринология, Медицински университет – София

Analysis of the Use of Quantitative Ultrasound of Bone in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis

Mihail Boyanov¹, Anna-Maria Borissova², Sabina Zaharieva², Plamen Popivanov¹, Rusanka Kovacheva², Alexander Shinkov²

(Group on the Pharmacoeconomics of Osteoporosis)

¹Clinic of Endocrinology, University „Alexandrovskia“ Hospital, Medical University – Sofia

²Clinical centre of Endocrinology, Medical University – Sofia

Резюме

Цел на настоящето проучване бе да се оценят загубите и пропуснатите ползи от приложението на количествения ултразвук на костите (QUS) у нас като диагностично средство за остеопороза и изписване и реимбурсиране на скъпоструващо лечение.

Материал и методи. Направиха се няколко допускания. „Златен стандарт“ за поставяне на диагноза „остеопороза“ е двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешлени или бедрена шийка като всички измервани лица са жени над 50-годишна възраст. От българските жени след 50-годишна възраст 20,45 % имат остеопороза, 32,50 % имат остеопения и 47,05 % имат нормална костна минерална плътност. Броят апарати за количествен ултразвук в страната е 100. Данните за

Abstract

The aim of this study was to assess the losses and the missed benefits caused by the use in our country of the quantitative ultrasound of bone (QUS) as a tool for the diagnosis of osteoporosis and for the initiation and reimbursement of anti-osteoporotic therapy.

Materials and methods. We did several assumptions. The gold standard for the diagnosis of osteoporosis was dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine and proximal femur and all patients were women above the age of 50 years. Among these women 20,45 % have osteoporosis, 32,50 % – osteopenia and 47,05 % have normal bone mineral density. The number of QUS devices in the country is 100. Data on sensitivity and specificity of QUS were taken from the greatest manufacturers – Hologic and GE Lunar, as well as from own studies. The price for a referent anti-osteoporotic treatment

чувствителност и специфичност на количествения ултразвук бяха съгласно най-големите производители – Hologic и GE Lunar, както и според български разработки. Цената за референтно антиостеопорозно лечение беше съобразена с цената на оригинален Alendronate за еднократно седмично приложение.

Резултати. Общата годишна сума за ненужно лечение, ($\frac{1}{3}$ от лекуваните нямат остеопороза според DXA) е: 256 000 лв. – от НЗОК и 793 600 лв. – от пациентките. Общите разходи за лечение на жени с остеопороза, неуловена с QUS са още по-големи. При праг на ултразвуковия T-скор $\leq -2,5$ се изпускат общо 35 000 до 40 000 жени с остеопороза. От тях 26 000 – 30 000 ще получат остеопорозни фрактури и ще се направи разход от 5 145 000 до 7 700 000 лева (преки разходи).

Изводи. Количественият ултразвук на костта следва да бъде прилаган единствено като средство за оценка на фрактурния риск и за правилен подбор на кандидатите за централна DXA. Така използването му ще бъде икономически изгодно. В момента масовото и безкритично приложение на QUS нанася огромни финансови вреди на НЗОК и обществото ни като цяло.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: количествен ултразвук на костта, остеопороза, диагноза, лечение, фармакоикономика

С утвърждаването на количествения ултразвук на костта (Quantitative Ultrasound, QUS) през 90-те години на XX-и век става ясна връзката между измерваните с него биофизични величини – скорост на звука (SOS) и затихване на сигнала (BUA) – и фрактурния риск (5). Ултразвуковите величини имат малко по-слаба предсказваща сила за риска от фрактури от костната минерална плътност (КМП). Намаление на КМП с едно стандартно отклонение се асоциира с относителен риск от счупвания от 1,6 до 2,8 пъти, докато намаление-

was equal to that of the original weekly Alendronate.

Results. The annual cost for unnecessary treatment (one third of all treated do not have osteoporosis according to DXA) is: 256 000 Bulgarian leva (BGL) paid by the National Health Insurance Fund and 793 600 BGL – by the patients. The QUS T-score threshold of $\leq -2,5$ means that 35 000 – 40 000 women with osteoporosis would be missed. 26 000 – 30 000 of them are due to experience osteoporotic fractures which would generate costs of 5 145 000 – 7 700 000 BGL (direct costs).

Conclusions. QUS of bone should be only used as a tool for fracture risk assessment and correct screening of DXA candidates. So its use would bring economic benefit. At present the massive and uncritical use of QUS leads to great financial losses to the National Health Insurance Fund and our society as a whole.

KEY WORDS: quantitative ultrasound of bone, osteoporosis, diagnosis, treatment, pharmacoeconomics

то на BUA например води до повишение само 1,4 – 1,6 пъти (9). С масовото използване на количествения ултразвук на костта се натрупаха данни, че:

1. Корелациите между КМП и параметрите на количествения ултразвук са ниски – с корелационен коефициент r от порядъка на 0,4 – 0,8 (2,3,17).

2. Корелациите между параметрите от количествения ултразвук с различни видове апарати са много ниски – с корелационен коефициент r от порядъка на 0,1-0,4 (7).

3. Липсва превъзходство на един или друг вид апарат за количествен ултразвук; много по-важна се оказва правилната работа с него (16).

4. При използване на специфични прагове на ултразвуковите параметри на костта количественият ултразвук може да се ползва като скринингова методика, предхождаща двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) (11).

Международната остеопорозна фондация (IOF) и Международното дружество по клинична денситометрия (ISCD) не признават използването на QUS за поставяне на диагноза „остеопороза“ или за проследяване на ефекта от провежданото лечение (13,15). Препоръчва се данните от QUS да се ползват като важен рисков фактор за остеопороза и фрактури (18). С други думи, QUS играе роля на скринингова методика при търсене на високорисковите лица. В страните от Европейския съюз и САЩ количественият ултразвук на костта не се реимбурсира и не се признава като основание за предписване на лечение. Златен стандарт за поставяне на диагноза, оценка на фрактурния риск и мониториране на антиостеопорозното лечение се явява DXA на лумбални прешлени и проксимален фемур (13,15,19).

У нас в условията на остър дефицит на апарати за DXA и широко разпространение на апарати за количествен ултразвук се взе компромисно становище до 2007 год. диагнозата остеопороза да се приема въз основа на изследване с QUS при наличие на T-score под $-2,0$ и наличие на значими рискови фактори за остеопороза, потвърждение от друг вид периферен апарат, доказана фрактура при минимална травма или прешленна деформация или повишени маркери на костен обмен (4).

Междувременно стана ясно, че този компромисен подход има определени слабости. Натрупаха се и достатъчно данни, включително и български, за дискриминационната способност на количествения ултразвук (3,14). В условията на ограничен финансов здравен ресурс се очерта належаща

нужда от фармакоикономически анализ на приложението на QUS у нас.

Цел на настоящето проучване бе да се оценят загубите и пропуснатите ползи от приложението на QUS у нас като диагностично средство за остеопороза и изписване и реимбурсиране на скъпоструващо лечение.

Материал и методи

За осъществяване на поставената цел се направиха следните допускания при извършване на настоящия анализ.

1. „Златен стандарт“ за поставяне на диагноза „остеопороза“ е двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешлени или бедрена шийка (13,15).

2. Всички измервани лица са жени над 50-годишна възраст.

3. Разпределението на КМП при българските жени след 50-годишна възраст е съгласно публикувани наши данни: 20,45 % имат остеопороза, 32,50 % имат остеопения и 47,05 % имат нормална КМП (6).

4. Броят апарати за количествен ултразвук в страната е 100 (по данни на Българско научно дружество по клинична денситометрия, 2005 год.).

5. Броят нови измервани лица на 1 апарат е 7 на работен ден.

6. Данните за чувствителност и специфичност на количествения ултразвук бяха съгласно най-големите производители – фирма Hologic (Hologic Inc., Bedford, MA, USA) и фирма Lunar (GE Medical Systems, Madison, WI, USA) (12). Това бяха данни, получени при идеални условия на провеждане на измерванията (таблицы 1,2). Същевременно се направи сравнение и с българския опит в реални клинични условия (2,3).

7. Прагът за поставяне на диагноза „остеопороза“ с ултразвуков апарат бе T-скор $\leq -2,5$, съгласно правилата, наложени от НЗОК

8. Пропорцията жени с изписано референтно антиостеопорозно лечение след като е установена остеопороза е средно 50 %.

9. Пропорцията жени с изписано анти-остеопорозно лечение, които го прилагат последователно за срок от 1 год. е около 10 % (съгласно непубликувани данни от големите градове)

10. За примерна месечна цена на референтно антиостеопорозно лекарствено средство бе приета сумата 82 лв., от които 20 за сметка на НЗОК и 62 лв. доплащане от пациента (данни за 2006 год.). Това означава годишно заплащане от около 984 лв., от които 240 лв. се заплащат от НЗОК, а 744 лв. – от пациентите.

Таблица 1. Способност на апарат Achilles Insight да отсейва правилно жените с остеопороза според DXA (данни на производителя)

Table 1. Ability of the Achilles Insight bone sonometer to detect the women with osteoporosis on subsequent DXA (manufacturer's data)

Т-скор калканеус T-score calcaneus	Чувствителност Sensitivity	Специфичност Specificity
-0,2	97 %	24 %
-0,4	96 %	30 %
-0,6	94 %	36 %
-0,8	92 %	45 %
-1,0	87 %	54 %
-1,2	81 %	65 %
-1,4	75 %	74 %
Площ под ROC-кривата (AUC) 0,82		

Таблица 2. Способност на апарат Hologic Sahara да отсейва правилно жените с остеопороза според DXA [12]

Table 2. Ability of the Hologic Sahara bone sonometer to detect the women with osteoporosis on subsequent DXA [12]

Т-скор QUI T-score QUI	Чувствителност Sensitivity	Специфичност Specificity
0	94,6	19
-0,5	91,9	34,6
-0,75	87,4	46,3
-1	79,3	57,7
-1,5	64,9	74,1
-2	38,7	91
-2,5	10,8	97,4
Площ под ROC-кривата (AUC) – 0,76		

Таблица 3. Чувствителност и специфичност на отделните прагови стойности на Т-скора от апарат за QUS Lunar Achilles при откриване на остеопения/остеопороза на проксималния фемур (10). PPV е положителна предиктивна стойност, а NPV – отрицателна предиктивна стойност
Table 3. Sensitivity and specificity of the threshold values of the Lunar Achilles QUS device in the detection of proximal femur osteoporosis/osteopenia (10). PPV is the positive predictive value, and NPV – negative predictive value

Жени на възраст 50-65 год. (n=132), скринирани за остеопения на проксималния фемур (Т-скор < -1,0) Women aged 50-65 years (n=132), screened for proximal femur osteopenia (T-score <-1,0)					
Праг Threshold	Чувствителност,% Sensitivity	Специфичност,% Specificity	PPV, %	NPV, %	Несъвпадение,% Discordance
T < -0,5	100	24	36	100	53
T < -1,0	93	37	39	92	46
T < -1,5	85	51	43	89	39
Жени на възраст 70-85 год. (n=172), скринирани за остеопороза на проксималния фемур (Т-скор ≤ -2.5) Women aged 70-85 years (n=172), screened for proximal femur osteoporosis (T-score ≤ -2.5)					
Праг Threshold	Чувствителност,% Sensitivity	Специфичност,% Specificity	PPV, %	NPV, %	Несъвпадение,% Discordance
T < -2,0	96	25	33	94	55
T < -2,5	89	41	36	91	46
T < -3,0	74	65	45	87	32
Мъже на възраст 70-85 год. (n=145), скринирани за остеопороза на проксималния фемур (Т-скор ≤ -2,5) Men aged 70-85 years (n=145), screened for proximal femur osteoporosis (T-score ≤ -2,5)					
Праг Threshold	Чувствителност,% Sensitivity	Специфичност,% Specificity	PPV, %	NPV, %	Несъвпадение,% Discordance
T < -0,5	100	14	17	100	73
T < -1,0	86	28	18	92	62
T < -1,5	82	49	22	94	46

Таблицы 1-3 показват, че при ултразвуков Т-скор $\leq -1,0$ се улавят между 80 и 90 % от жените с остеопороза на DXA, но средно 45 % от онези, които количественият ултразвук покаже като остеопорозни, всъщност нямат остеопороза на DXA. Подобно на това, при ултразвуков Т-скор $\leq -2,0$ се улавят между 40 и 50 % от жените с остеопороза на DXA, но средно 10 до 40 % от онези, които количественият ултразвук покаже като остеопорозни, всъщност нямат остеопороза на DXA. Процентът на несъвпадение се колебае около $\frac{1}{3}$.

Етапи на анализа и резултати

Ненужни разходи за лечение на жени без остеопороза

1. Броят измервани с количествен ултразвук годишно лица е:

100 x 7 x 220 работни дни = 154 000 жени

2. Броят измерени жени с Т-скор $\leq -2,5$ (остеопороза според правилата на НЗОК) е приблизително 31 500 (154 000 x 20,45 % = 31 493), което отговаря на общ брой жени с изписано лечение от 15 750 годишно (50 % от 31 500)

3. Общият брой жени, които се лекуват последователно за срок от 1 год. е приблизително 3200 жени (средно 10 % от жените с изписано лечение).

4. Дължимата годишна сума за лечението с референтно антиостеопорозно средство се разпределя, както следва:

- от НЗОК – 768 000 лв.
- от пациентките – 2 380 800 лв.

5. **Общата годишна сума за ненужно лечение**, при положение, че $\frac{1}{3}$ от лекуваните нямат остеопороза според DXA е:

- от НЗОК – 256 000 лв.
- от пациентките – 793 600 лв.

Разходи за лечение на жени с остеопороза, неуловена с QUS

1. Броят на жените с остеопороза у нас е около 350 – 375 000.

2. Чувствителността на QUS при Т-скор $\leq -2,5$ се колебае около 90 %. От това следва, че с този критерий се изпускат около 10 % от жените с остеопороза. Рискът за дадена жена с остеопороза да получи фрактура до края на живота си е между 50 и 100 %, средно 75 %.

3. Ако се приема, че всички жени с остеопороза бъдат скринирани с QUS, ще се окаже, че при праг $\leq -2,5$ се изпускат около 35 000 до 40 000 жени с остеопороза. От тях 26 000 – 30 000 ще получат остеопорозни фрактури.

4. Общата сума на преките медицински разходи за 1 остеопорозна фрактура на проксималния фемур в рамките на 10 години преживяемост след фрактурата над-

хвърля 23 000 лв., а за остеопорозна фрактура на прешлени – 14 000 лева (1).

5. Годишно поне 10 000 – 15 000 жени с остеопороза на DXA, няма да бъдат правилно идентифицирани с количествения ултразвук.

6. При заболяемост от фрактури на проксималния фемур 1,47/1000 (НЗОК-Касов анализ, 2005) това означава, че се очакват при тези 10-15 000 жени да се случат 147-220 фрактури на проксималния фемур.

7. Ще се направи разход от 5 145 000 до 7 700 000 лева (преки разходи).

Обсъждане

Количественият ултразвук на костта е утвърден метод за оценка на фрактурен риск. Използването му за диагностични цели и като инструмент за предписване и реимбурсиране на лечение поставя нерешими противоречия (8). При използване на критерии за Т-скоровете подобно на тези при КМП, QUS има висока чувствителност и ниска специфичност (11). Изпускат се сравнително малко случаи а налична остеопороза, но пък се лекуват ненужно редица лица. Годишната цена на предотвратяването на фрактурите с антиостеопорозни средства е много по-ниска от разходите по самите фрактури. Затова се оказва, че нелекуването на малък брой жени, пропуснати с QUS, води до разход от 5-7 милиона лева годишно, докато ненужното лечение на жени без остеопороза коства приблизително 1 милион лева. Ако праговата стойност на Т-скора от QUS се повиши (например на -1,5 или на -1,0), ще бъдат лекувани почти всички жени с остеопороза и разходите за фрактури ще се намалят. Тогава обаче, над $\frac{2}{3}$ от жените ще бъдат ненужно лекувани, което ще увеличи многократно средствата за лекарства.

В настоящия анализ не се включват и средствата по проследяване на ефекта от провежданото лечение с количествен ултразвук на костите.

Изводи

Количественият ултразвук на костта следва да бъде прилаган единствено като средство за оценка на фрактурния риск и за правилен подбор на кандидатите за централна ДХА. Така използването му ще бъде икономически изгодно. В момента масовото приложение на QUS нанася огромни финансови вреди на НЗОК и обществото ни като цяло.

КНИГОПИС/REFERENCES

- 1 Борисова, А.-М. и сътр. (от името на БДЕ). Фармакоикономически анализ на лечението на остеопорозата в България 2007 – доклад за НЗОК.
- 2 Боянов, М., Н. Темелкова, П. Попиванов. Диагностична стойност на ултразвуковия скрининг за остеопороза при постменопаузални жени. *Акушерство и гинекология*, 41, 2002, 4, 17-22.
- 3 Боянов, М., А. Шинков, Р. Несторова. Количествен ултразвук на петна кост и дистален радиус: проучване на корелацията с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия на лумбални прешлени и проксимален фемур. 8-ми нац. конгрес по ендокринология, Пловдив, 19-21 окт. 2006. *Ендокринология*, 11, 2006, supl. към брой 3, 38.
- 4 Българско гружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика по остеопороза. София, 2004.
- 5 Bauer, D. C., C. C. Glzer, J. Cauley et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch. Intern. Med.*, 157, 1997, 6, 629-634.
- 6 Boyanov, M., P. Popivanov. Prevalence of low forearm bone density in a Bulgarian female referral population. *Osteoporos. Int.*, 13, 2002, 4, 288-295.
- 7 Cook, R. B., D. Collins, J. Tucker et al. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 31, 2005, 5, 625-632.
- 8 Damilakis, J., G. Papadokostakis, K. Perisinakis et al. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? *Osteoporos. Int.*, 14, 2003, 8, 688-693.
- 9 DVO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. S3-Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftliche osteologischen Gesellschaften 2006.
- 10 Gudmundsdottir, S. L., O. S. Ingridason, L. Franzson et al. Age-related decline in bone mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultra-

sound in a population-based sample of both sexes identification of useful ultrasound thresholds for osteoporosis screening. *J. Clin. Densitom.*, 8, 2005, 1, 80-86.

11 Hans, D., F. Hartl, M. A. Krieg. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds operational prepositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos. Int.*, 14, 2003, 10, 251-258.

12 Hologic. Sahara Clinical bone sonometer. User Guide, Document 080-0718 Rev. A, Hologic Inc., Bedford MA, USA, 1999.

13 Kanis, J. A., E. Seeman, O. Johnell et al. The perspective of the International Osteoporosis Foundation on the official positions of the International society for Clinical Densitometry. *Osteoporos. Int.*, 16, 2005, 4, 456-459.

14 Kim, Kang Il, In-Kwon Han, H. Kim, et al. How reliable is the ultrasound densitometer for community screening to diagnose osteoporosis in spine, femur and forearm? *J. Clin. Densitometry*, 4, 2001, 2, 159-165.

15 Leib, E. S., E. M. Lewiecki, N. Binkley et R. C. Hamdy. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J. Clin. Densitometry*, 7, 2004, 1, 71-75.

16 Njeh, C. F., D. Hans, J. Li et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos. Int.*, 11, 2000, 12, 1051-1062.

17 Schott, A. M. et al. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.*, 10, 1995, 2, 243-249.

18 Stewart, A. et D. M. Reid. Quantitative ultrasound or clinical risk factors – which best identifies women at risk of osteoporosis? *Br. J. Radiol.*, 73, 2000, 2, 165-171.

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

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

д-р Михаил Боянов

Клиника по ендокринология УМБАЛ „Александровска“ Ул. Г. Софийски 1, София 1431
Факс: (02) 9230 779
e-mail: boyanov@alexandrovskahospital.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Mihail Boyanov

Endocrinology Clinic University Alexandrovskahospital 1 G. Sofiiski str., Sofia 1431
Fax: (02) 9230 779
E-mail: boyanov@alexandrovskahospital.bg

Андрогени при мъже с метаболитен синдром

Ралица Робева

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет – София

Androgens in Male with Metabolic Disturbancies

Ralitsa Robeva

Clinical centre of Endocrinology, Medical University – Sofia

Резюме

Метаболитният синдром (МС) се състои от множество взаимно свързани рискови фактори, които предразполагат към развитие на атеросклероза и захарен диабет тип 2. Жените в репродуктивна възраст са протектирани в голяма степен от развитие на сърдечно-съдови инциденти, за разлика от мъжете. Това дава първоначалната идея за „отрицателното“ действие на мъжките полови хормони върху сърдечно-съдовата система и метаболизма.

Натрупаните в последните години доказателства обаче показват, че намалението на андрогените у мъже е свързано с обезитет, инсулинова резистентност, повишен риск от захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Не е ясно дали метаболитните промени са първични и водят до нарушения в стероидогенезата или обратно – половите хормони съучастват в

Abstract

The metabolic syndrome consists of multiple related risk factors, which predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. The women in their reproductive age unlike men are strongly protected from the cardiovascular incidents. That has led to the idea of the „negative influence“ of the male sex hormones on the cardiovascular system and metabolism.

However the data, collected in the last few years have clearly shown that the reduced androgens in the males are negatively related to the obesity, insulin resistance, and diabetes. Moreover, they could be a marker for increased cardiovascular risk. It is still not clarified whether the metabolic disturbances are causal and provoke the impairment of the steroidogenesis or to the opposite, the changes in male sex hormones predispose to the metabolic syndrome. Nevertheless, the combination of the two factors leads

патогенезата на МС. Комбинирането на двата типа изменения обаче безспорно води до възникване на порочен кръг.

Хипотезите, чрез които се обяснява връзката между репродуктивната ос и метаболитните нарушения включват: промени в гонадотропната секреция, влияние на SHBG, нарушения в хипоталамо-хипофизно-адреналната ос, промени в секрецията на хормони като лептин и грелин, влияние на естрогените, както и специфична роля на стероидните рецептори и на специфични ензими в периферните тъкани и най-вече в мастната тъкан.

Необходими са по-нататъшни проучвания, които да изяснят патогенетичните механизми и да предложат нови терапевтични подходи при мъже с метаболитни нарушения и андрогенен дефицит.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тестостерон, мъже, инсулин, метаболитен синдром, захарен диабет

Метаболитният синдром (МС) се състои от множество взаимно свързани рискови фактори, които предразполагат към развитие на атеросклероза и захарен диабет тип 2. Въпреки че съществуването на синдрома се оспорва от някои автори, а дефиницията му е претърпяла редица промени, няма съмнение, че натрупването на метаболитни нарушения води до увеличена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Основните компоненти на МС включват атерогенна дислипидемия (повишени триглицериди и аipoprotein B, натрупване на малки плътни LDL частици и ниски концентрации на HDL-холестерола), повишено кръвно налягане, повишена гликемия, провъзпалително и протромботично състояние (13). В патогенезата на синдрома най-голям акцент се поставя на абдоминалното затлъстяване и инсулиновата резистентност, но съществуват редица други

to the development of the circulus viciosus.

The hypotheses, which suggest possible explanations include: changes in the gonadotrophic secretion, an influence of the SHBG, disturbances of the hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis, disturbances of the concentrations of some hormones like leptin and ghrelin, „estrogen hypothesis“, a specific role of the steroid receptors and some enzymes, especially in the adipose tissue.

Further studies are needed to clarify the pathogenetic mechanisms and to propose new therapeutic approaches for males with metabolic disturbances and androgen deficiency.

KEY WORDS: testosterone, male, insulin, metabolic syndrome, diabetes.

фактори, които оказват влияние и обуславят неговата хетерогенност.

Жените в репродуктивна възраст са протектирани в голяма степен от развитие на сърдечно-съдови инциденти, за разлика от мъжете, като след менопауза честотата у двата пола постепенно се изравнява. Това дава първоначалната идея за „положителното“ действие на женските полови хормони и „отрицателното“ действие на мъжките полови хормони върху сърдечно-съдовата система и метаболизма. Мъжкният пол е класически рисков фактор за ИБС, като мъжете с това заболяване имат очаквана продължителност на живота с 8 години по-малко, отколкото жените. Често в миналото наличието на андрогени и липсата на естрогени са посочвани като фактори, които основно допринасят за по-ранната смъртност у силния пол (10). Съвременните проучвания, обаче сочат

точно обратното. Вероятно ниските нива на ендогенния тестостерон у мъжете, особено на свободната му фракция, са маркер за повишен сърдечно-съдов риск (дискутиран в 1).

Стероиди, обезитет и инсулинова резистентност

Затлъстяването е тясно свързано с инсулинова резистентност и нейните последици, а индексът на телесната маса (BMI) е традиционно използван като индикатор за общото затлъстяване. Някои типове затлъстяване, обаче са по-тясно свързани с появата на диабет и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Централното затлъстяване е основен компонент на МС, значимо свързан с последващите усложнения. Висцералната мастна тъкан има някои съществени особености в сравнение с подкожната. Тя е по-високо метаболитно активна и се гренира през порталната вена до черния дроб, за разлика от периферната мастна тъкан, която се гренира в системното кръвообращение. В резултат черният дроб е изложен на по-високи концентрации на свободни мастни киселини (СМК), произведени от висцералните адипоцити в сравнение с останалите органи. СМК намаляват чернодробното свързване и действие на инсулина в хепатоцитите, увеличават чернодробната инсулинова резистентност и чернодробната глюконеогенеза. Тези ефекти водят до периферна хиперинсулинемия и системна инсулинова резистентност (23).

Почти всички проучвания осъществени до момента откриват обратна връзка между увеличаването на телесното тегло и понижението полови хормони при мъже. Спорен е, обаче въпросът дали ниските андрогени се свързват с генерализирано или с централно затлъстяване. Някои проучвания намират връзка между тестостерона и отношението талия/ханш (Т/Х), докато други, използващи антропометрия, КАТ и ЯМР не установяват такава (26). Италиански автори свързват BMI и андрогени-

те, но не установяват зависимост между отношението Т/Х, андрогените или глобулина, свързващ половите хормони (SHBG) (26). От друга страна при изследване на 178 мъже, включени в San Antonio Heart Study се намира, че и BMI, и отношението Т/Х са обратно пропорционални на общия и свободния тестостерон (14). Освен това най-ниски нива на общ и свободен тестостерон се установяват при мъже с относително най-голяма обиколка на талията, въпреки по-слабо изразеното общо затлъстяване (BMI), което показва, че обиколката на талията трябва да бъде предпочитан антропометричен показател при оценка на връзката между андрогените и обезитета (34). Скорошно проучване върху млади здрави мъже (20-29 години) също показва, че свободният и бионаличният тестостерон са значимо обратно свързани с висцералната мастна тъкан (измерена чрез ЯМР). Както оменталната, така и подкожната мастна тъкан са обратно пропорционални на общия тестостерон и дихидротестостерона, но след стандартизиране за SHBG сигнификантността на зависимостта се запазва само по отношение на висцералната мастна тъкан (25). Обратно Rissanen et al., 1994 не намират връзка между висцералната мастна тъкан и свободния тестостерон (30).

Друг спорен момент е дали затлъстяването у мъже е свързано с промени в свободния или засяга само нивата на общия тестостерон. При изследване на 190 полски мъже в две възрастови групи се установява, че при по-младите само общият тестостерон е обратно свързан с BMI, процента мастна тъкан и отношението талия/ханш, а при по-възрастните мъже естрадиолът и ДХЕАС са положително зависими от същото отношение. Според авторите, свободният тестостерон не е свързан с нито един антропометричен показател в която и да е възрастова група (16). Също така при мъже, които с течение на времето напълняват, се наблюдава изразена редукция на общия, но не и на свободния

тестостерон, което се свързва с по-малкото възрастово обусловено повишение на SHBG (24). Обратно, при група изследвана група затлъстели мъже свободният тестостерон зависи от степента на затлъстяване, като мъжете с най-изразен обезитет са с най-ниски андрогенни нива. Свободният тестостерон е обратно пропорционален на BMI, докато същата връзка с общия тестостерон не достига статистическа значимост (21).

Независимо от посочените противоречия е видно, че ниските базални нива на тестостерона при мъже са свързани с последващото натрупване на мастна тъкан (36). Идеята за цикъл „хипогонадизъм-обезитет“ е предложена от Cohen PG през 1999 (8). Според него при хипогонадни състояния се увеличава абдоминалната мастна тъкан, което увеличава ароматазната активност и съответно естрадиола (E_2). В резултат, гонадната ос се потиска допълнително и концентрациите на тестостерон намаляват, увеличава се натрупването на мастна тъкан и хипогонадизмът прогресира, като по този начин порочният кръг се задълбочава.

Освен ролята на тестостерона, връзката на други стероиди с обезитетата също е изследвана, макар и в по-малка степен. Прогестеронът циркулира в кръвообращението у мъже, като се счита, че произходът му е предимно адrenalен. Установена е обратна връзка между нивото на хормона, телесното тегло, обиколката на талията, BMI и диаметъра на подкожните адипоцити. Според авторите плазмените нива на други стероиди като 17-ОН-прогестерон, ДХЕАС, андростендион и дихидротестостерон също са обратно пропорционални на BMI, телесното тегло и обиколката на талията. Обаче отношенията 17-ОН-прогестерон/прогестерон и андростендион/17-ОН-прогестерон не зависят от теглото на изследваните мъже. Следователно е възможно понижението на нива на прогестерона при затлъстели мъже да отразяват намалена адrenalна продукция на

стероиди (4). Въпреки че нивата на стероиди в кръвообращението корелират силно с нивата им в мастната тъкан, могат да се наблюдават съществени регионални различия. Например концентрациите на андростендион, дихидротестостерон и ДХЕА са по-високи в оменталната, отколкото в подкожната мастна тъкан, което показва депо – специфично влияние на тези хормони върху адипоцитната функция и метаболизъм (3).

Ролята на някои адипоцитокени също е широко изследвана в последните години. Лептинът е протеин, който се кодира от об-гена и се секретира от адипоцитите. Нивата му са положително свързани с възрастта, BMI и инсулина, а отрицателно с нивата на тестостерона (31). С увеличението на мастната тъкан при понижаване на тестостерона се развива инсулинова и лептинова резистентност. Увеличеният лептин не е в състояние да предотврати натрупването на тегло и хипогонадно-обезния цикъл задълбочава последващото затлъстяване и инсулинова резистентност (35).

Връзката на стероидите с инсулина е доказана в редица изследвания. Проучването TELECOM, проведено сред повече от хиляда здрави мъже показва обратна корелация между тестостерона и инсулина, която не зависи от възрастта, степента на затлъстяване, разпределението на мастната тъкан, плазмената глюкоза, алкохолната консумация или тютюнопушенето (32). Phillips et al. акцентират върху отношението естрадиол/тестостерон при мъже. Те установяват, че докато тестостеронът е свързан отрицателно с плазменния инсулин, то посоченото отношение се увеличава с нарастване на хиперинсулинемията, като след корекция за висцерална мастна тъкан се запазва само връзката между инсулина и отношението естроген-тестостерон (28). Следователно ниските нива на андрогени при обезни мъже са свързани със затлъстяване и хиперинсулинемия.

Андрогени, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и ССЗ

Редица проучвания установяват понижени нива на андрогените при пациенти със захарен диабет тип 2 (2, 34). Освен това тримесечното лечение с перорален тестостерон ундеканоат на диабетици с общ тестостерон под 15,1 nmol/l води до изразено понижаване на кръвнозахарните нива и гликирания хемоглобин, както и до редукция на висцералната мастна тъкан (6). Пациентите с намален глюкозен толеранс също показват по-ниски нива на общия тестостерон в сравнение със здравите контроли (12). В последните години се натрупва доказателства за намалени андрогенни нива и при мъже с метаболитен синдром. Maggio M et al., 2006 изследват 465 мъже над 65 години и установяват, че концентрациите на общия тестостерон и SHBG са отрицателно свързани с развитието на МС (22). Мъжете с МС, дефиниран по критериите на СЗО имат 2,6 пъти по-голям риск от развитие на хипогонадизъм (дефиниран като общ тестостерон по-малък от 11 nmol/l) при 11-годишно проследяване независимо от възрастта и тютюнопушенето. По-нататъшното стандартизиране за BMI или базален общ тестостерон намалява тази връзка. Отношенията между МС и хипогонадизма (дефиниран като свободен тестостерон под 225 pmol/l) са подобни, но по-слабо изразени. (19). Същевременно се установява, че понижението на тестостерона предсказва развитието на МС и ССЗ. Phillips et al. показват, че нивата на HDL и свободният тестостерон са по-изразени предиктори за степента на ИБС, отколкото артериалното налягане, холестерола, тютюнопушенето, BMI и наличието на диабет. По-ниските нива на тестостерона са свързани с по-високо артериално налягане и по-изразена левокамерна хипертрофия при мъже (27). Отслабването на зависимостите след стандартизиране за BMI показва, че връзката между ниския тестостерон и по-сочените показатели се опосредства от затлъстяването (34).

Мъжете с тестостерон в долните граници на нормата са с 1,7-2,8 пъти по-голям риск от развитие на метаболитен синдром (20). Следователно нарушенията на половите хормони при мъже допринасят за развитието на предиабет и впоследствие до изява на диабет тип 2. Въпреки многото проучвания до момента остава неизяснен въпросът, дали метаболитните нарушения при мъже са първични и водят до нарушения в стероидогенезата или обратно-половите хормони участват в патогенезата на МС. Ясно е обаче, че комбинирането на двете явления води до възникване на порочен кръг, в който както метаболитните, така и репродуктивните нарушения се задълбочават.

Механизми, чрез които половите хормони повлияват метаболизма

Хипотезите, чрез които се обяснява връзката между половите хормони и метаболитните нарушения включват: промени в гонадотропната секреция, влияние на SHBG, нарушения в хипоталамо-хипофизно-адреналната ос, промени в секрецията на хормони като лептин и грелин, влияние на естрогените, както и специфична роля на стероидните рецептори и на специфични ензими в периферните тъкани и най-вече в мастната тъкан (26). Най-дискутирани са следните теории:

➤ Естрогенна хипотеза

Екссесивното затлъстяване се свързва с повишена естрадиолова продукция в резултат на висока ароматазна активност и превръщане на тестостерона в естрадиол. Повишеният естрадиол може да потисне секрецията на LH до степен на хипогонадотропен хипогонадизъм. Краткотрайното лечение с ароматазни инхибитори нормализира серумния тестостерон при обезни хипогонади (9). Аналогично при проучване на ефекта от потискане на ароматазата с тестолактон при мъже с умерено и тежко затлъстяване се установява

повишаване на тестостерона и намаление на E₂, при увеличаване на пулсовата амплитуда на ЛХ (38). Тези данни подкрепят концепцията, че хипотестостеронемията при обезни мъже частично се дължи на отрицателна обратна връзка на ниво хипофиза от повишените естрогени. Както бионаличният, така и свободният естрадиол намаляват с възрастта, но намалява и отношението свободен тестостерон към свободен естрадиол, поради увеличаващата се с възрастта активност на ароматазата. Естрадиоловите нива корелират положително с BMI, но те са специфично свързани с подкожната мастна тъкан, а не с висцералната. Например ароматазната активност в оменталната мастна тъкан е само 1/10 от тази в подкожните глутелни мастни депа. Естрогените при мъже играят значима роля за гонадотропната обратна връзка, костния и липидния метаболизъм, някои мозъчни процеси и сексуалния интерес (37).

От друга страна обаче мъжете с естрогенна резистентност поради мутантен естрогенен рецептор или с естрогенен дефицит поради мутация в гена за ароматазата също имат тенденция към свръхтегло, дислипидемия, инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс (7, 33). Тъй като посочените заболявания са изключително редки, подлежащите патофизиологични механизми се изучават основно върху животински модели. При мъжки мишки с дефицит на естрогени се установява натрупване на мастна тъкан, което според някои проучвания се дължи на умерена хиперфагия и намалена спонтанна физическа активност (17). Освен това при тези животни се намира грастично повишение на триглицеридите и холестерола, както и тежка чернодробна стеатоза. Дислипидемията се подобрява след корекция на естрогенния дефицит, вероятно във връзка с потискане на гени, свързани с липогенезата (дискутирани в 17). Тези резултати показват, че както излишъка, така и липсата на естрогени у мъже биха могли да дове-

дат до метаболитни нарушения. Необходимо са големи проучвания, които да потвърдят или отхвърлят концепцията, че нарушението на съотношението естрогени /тестостерон е свързано с обезитетата и възникването на метаболитен синдром у мъже.

➤ **Роля на SHBG**

В проучването TELECOM здравите мъже с по-нисък общ тестостерон имат по-висок инсулин и по-нисък SHBG. Нивата на бионаличен тестостерон обаче не се различават значимо при двете групи. Авторите допускат, че връзката между общия тестостерон и плазменния инсулин може да се обясни с отрицателната зависимост между SHBG и инсулина. Инсулинът е важен регулатор на производството на SHBG в черния дроб. Във физиологични концентрации той е мощен инхибитор на продукцията на SHBG в клетъчни култури от хепатомни клетки. Потискането на инсулиновата секреция с Диазоксид при мъже с нормално тегло и затлъстяване води до увеличаване на SHBG. Мъжете с нисък SHBG имат повишен риск от развитие на метаболитен синдром. Следователно събраните до момента данни показват, че вероятно при мъже инсулиновата резистентност може да бъде определяща за нивата на SHBG, които от своя страна се отразяват върху количеството на общия, но не и на свободния тестостерон (18).

➤ **Гонадотропна секреция**

Честотата на MC е силно повишена, както при първичен, така и при вторичен хипогонадизъм (5; 15). При пациенти с ексцесивно затлъстяване се установяват понижени нива на ЛХ и намалена амплитуда на пулсовете на ЛХ (11). От друга страна инсулиновата резистентност се свързва с нарушения на стероидогенезата в Лайдиговите клетки, вероятно поради органна нечувствителност към инсулин или някои адипоцитокени (29). Скорошно проучване върху 406 мъже, изследвани с ЯМР, показва

линейно повишение на ЛХ и понижаване на общия и свободния тестостерон успоредно с увеличаването на висцералната мастна тъкан. Според авторите това предполага интактна хипоталамо-хипофизна ос и запазена отрицателна обратна връзка в отговор на намаляващата функция на Лайдиговите клетки. Рязкото спадане на ЛХ нивата при мъжете с ексцесивно затлъстяване вероятно отразява настъпващата неспособност на хипофизата да реагира с повишаване на ЛХ (25). Тъй като при мъжете със затлъстяване най-често в практиката се установяват занижени нива на тестостерона при нормални стойности на ЛХ и ФСХ, е възможно нормалните гонадотропни нива да отразяват непълното покачване на гонадотропините в отговор на малената продукция на тестостерон от тестисите, поради съпътстващото потискане на ЛХ от увеличените естрогени.

В заключение ролята на андрогените за обезитета, инсулиновата резистентност, метаболитния синдром, захарния диабет и ССЗ при мъже е несъмнена, но съществуват редица неизяснени въпроси. Само допълнителни проучвания могат да покажат дали ролята на андрогените е водеща или вторична, както и какъв е точният механизъм, по който се осъществяват посочените взаимодействия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куманов Ф. *Климактериум у мъжа?* София, 2002.
2. Панайотов, Д. Сексуални нарушения у мъжете-диабетици. *Дисертация*. МА-ИЕГГ. София. 1973.
3. Belanger, C., F. S. Hould, S. Lebel, S. Biron, G. Brochu, A. Tchernof. Omental and subcutaneous adipose tissue steroid levels in obese men. *Steroids*, 71, 2006, 8, 674-82.
4. Blanchette, S., P. Marceau, S. Biron, G. Brochu, A. Tchernof. Circulating progesterone and obesity in men. *Horm. Metab. Res.*, 38, 2006, 5, 330-335.
5. Bojesen, A., K. Kristensen, N.H. Birkebaek, J. Fedder, L. Mosekilde, P. Bennett, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 29, 2006, 1591-1598.
6. Boyanov, M.A., Z. Boneva, V.G. Christov. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *The Aging Male*, 2003, 6, 1-7.
7. Carani, C., K. Qin, M. Simoni, M. Faustini-Fustini, S. Serpente and J. Boyd. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 91-95.
8. Cohen, P.G. The hypogonadal-obesity cycle. *Medical Hypotheses* 1999, 52, 49-51.
9. de Boer, H., L. Verschoor, J. Ruinemans-Koerts, M. Jansen. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabet. Obes. Metab.* 7, 2005, 3, 211-215.
10. Eckardstein, A., F.C. Wu. Testosterone and atherosclerosis. *Growth. Horm. IGF. Res.* 13, 2003, *Suppl A* 72-84.
11. Giagulli, V., J. Kaufman, A. Vermeulen. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1994, 997-1000.
12. Goodman-Gruen, D., E. Barrett-Connor. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diab. Care.*, 23, 2000, 912-918.
13. Grundy, S.M., J.I. Cleeman, S.R. Daniels, K.A. Donato, R.H. Eckel, B.A. Franklin, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr. Opin. Cardiol.*, 21, 2006, 1, 1-6.
14. Haffner, S.M., R.A. Valdez, M.P. Stern, M.S. Katz. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int. J. Obes.*, 17, 1993, 643-649.
15. Iannello, S., P. Bosco, A. Cavaleri, M. Camuto, P. Milazzo, F. Belfiore. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes. Rev.*, 3, 2002, 2, 123-135.

16. Jankowska, E.A., E. Rogucka, M. Medras, Z. Welon. Relationships between age-related changes of sex steroids, obesity and body fat distribution among healthy Polish males. *Med. Sci. Monit.*, 6, 2000, 6, 1159-64.
17. Jones, M.E., W.C.Boon, J. Proietto, E. Simpson. Of mice and men: the evolving phenotype of aromatase deficiency. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 17, 2006, 2, 53-62.
18. Kapoor, D., C.J. Malkin, K.S. Channer, T.H. Jones. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 63, 2005, 3, 239-50.
19. Laaksonen, D.E., L. Niskanen, K. Punnonen, K. Nyyssonen, T.P. Tuomainen, V.P. Valkonen, J.T. Salonen. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 2005, 2, 712-9.
20. Laaksonen, D.E., L. Niskanen, K. Punnonen, K. Nyyssonen, T.P. Tuomainen, R. Salonen, R. Rauramaa, J.T. Salonen. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 149, 2003, 601-608.
21. Lima, N., H. Cavaliere, M. Knobel, A. Halpern, G. Medeiros-Neto. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24, 2000, 11, 1433-7.
22. Maggio, M., F. Lauretani, G.P. Ceda, S. Bandinelli, S. Basaria, A. Ble, J. Egan, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 54, 2006, 12, 1832-8.
23. Marin, P., S. Arver. Androgens and abdominal obesity. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 12, 1998, 441-451.
24. Mohr, B.A., S. Bhasin, C.L. Link, A.B. O'Donnell, J.B. McKinlay. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur. J. Endocrinol.*, 155, 2006, 3, 443-52.
25. Nielsen, T.L., C. Hagen, K. Wraae, K. Brixen, P. Hyltoft Petersen, E. Haug, R. Larsen, M. Andersen. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Relation to Circulating Androgens, SHBG, and LH in Young Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, doi:10.1210/jc.2006-1847.
26. Pasquali, R., Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil. Steril.*, 85, 2006, 5, 1319-40.
27. Phillips, G.B., B.H. Pinkernell, T.Y. Jing. Are major risk factors for myocardial infarction the major predictors of degree of coronary artery disease in men? *Metabolism*, 53, 2004, 3, 324-9.
28. Phillips, G.B., T. Jing, S.B. Heymsfield. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*, 52, 2003, 784-790.
29. Pitteloud, N., M. Hardin, A. Dwyer, E. Valassi, M. Yialamas, D. Elahi, F. Hayes. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 2005, 2636-2641.
30. Rissanen, J., R. Hudson, R. Ross. Visceral adiposity, androgens, and plasma lipids in obese men. *Metabolism*, 43, 1994, 10, 1318-23.
31. Saffelee, J.K.V., S. Goemaere, D.D. Bacquer. Serum leptin levels in healthy aging males: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin. Endocrinol.*, 55, 1999, 81-88.
32. Simon, D., P. Preziosi, E. Barrett-Connor, M. Roger, M. Saint-Paul, K. Nahoul, L. Papoz. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia*, 35, 1992, 173-177.
33. Smith, E.P., J. Boyd, G.R. Frank, H. Takahashi, R.M. Cohen, B. Specker, T.C. Williams, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, 331, 1994, 1056-1061.
34. Svartberg, J., T. Jenssen, J. Sundsfjord, R. Jorde. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromso Study. *Diab. Metab.*, 30, 2004, 1, 29-34.
35. Tan, R.S., S.J. Pu. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int. J. Androl.*, 25, 2002, 195-201.
36. Tsai, E.C., E.J. Boyko, D.L. Leonetti, W.Y. Fujimoto. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.*, 24, 2000, 485-491.
37. Vermeulen, A., J.M. Kaufman, S. Goemaere, I. van Pottelberg. Estradiol in elderly men. *Aging Male*, 5, 2002, 2, 98-102.
38. Zumoff, B., L.K. Miller, G.W. Strain. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism*, 52, 2003, 1126-1128.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Р. Робева

Клиничен Център по Ендокринология
Ул. „Даме Груев“ 6, София 1303
Тел. 987 72 01; Факс 987 41 45
E-mail: rali_robewa@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

R. Robeva MD

Clinical Center of Endocrinology
6, D. Grouev Str., 1303 Sofia, Bulgaria
Tel. 987 72 01; Fax 987 41 45
E-mail: rali_robewa@yahoo.com

Оценка на взаимовръзката между възраст на менархе, период на кърмене и костна минерална плътност на лумбални прешлени при постменопаузални жени

Енчо Енчев, Николай Ботушанов
Клиника по Ендокринология, МУ – Пловдив

Bone Mineral Density of Lumbar Spine and its Relationship with the Age at Menarche and the Period of Lactation in Postmenopausal Women

Entcho Entchev, Nikolay Botushanov
Clinic of endocrinology, Medical University – Plovdiv

Резюме

Остеопорозата е най-често срещаното метаболитно костно заболяване. Склонността към фрактури силно корелира с костната минерална плътност и потвърждава важността на нейното измерване за оценка на фрактурния риск. Налице са проучвания, които показват, че по-късното менархе и по-продължителния период на кърмене са свързани с по-ниска костна плътност и фрактури, но данните при постменопаузални жени са противоречиви.

Цел: Да проучим връзката между възраст на менархе, брой раждания, период на кърмене и костната минерална плътност на лумбални прешлени при постменопаузални жени.

Материали и методи: Проучването

Abstract

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease. Fracture risk strongly correlates with bone mineral density and underlines its importance for the assessment of the future fracture risk. There are studies showing that the late menarche and the longer period of breast feeding are related with lower bone mineral density and fractures but existing data in postmenopausal women are so far inconsistent.

The aim of the study was to investigate the relationship between the age of menarche, the number of births, the period of breast feeding and the bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women.

Material and methods. 88 healthy postmenopausal women average age $54,54 \pm 0,98$ years and with body mass index $26,17 \pm 2,53$

обхваща 88 здрави постменопаузални жени от средна възраст $54,54 \pm 0,98$ години. При всяка една от жените бяха регистрирани: възраст, ръст, възраст на менархе и менопауза, години в менопауза, брой раждания и период на кърмене. Костната плътност на лумбални прешлени в g/cm^2 беше определена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в предно-задна проекция чрез апарат DXA-Lunar.

Резултати: Жените с възраст на менархе от 12 години имат сигнификантно по-висока костна плътност на лумбални прешлени ($1,183 \pm 0,039 g/cm^2$) от тези с менархе на 14 години ($0,987 \pm 0,027 g/cm^2$; $P=0,016$). Тези с менархе на 13 години имат по-висока костна плътност ($1,149 \pm 0,030 g/cm^2$) от тези с менархе на 14 години ($0,987 \pm 0,027 g/cm^2$; $P=0,003$). Жени с период на кърмене от средно $2,73 \pm 0,63$ месеца имат сигнификантно по-висока костна плътност на лумбални прешлени от тези с период на кърмене средно $7,04 \pm 0,17$ месеци ($P=0,002$).

Изводи: По-късната възраст на менархе от 12 години и по-продължителния период на кърмене от 7 месеца са сигнификантно свързани с по-ниска костна минерална плътност на лумбални прешлени при постменопаузални жени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Костна плътност, менархе, период на кърмене, постменопаузални жени.

ВЪВЕДЕНИЕ

Остеопорозата (ОП) е най-разпространеното метаболитно костно заболяване. Нейното най-сериозно усложнение остеопоротичните фрактури са свързани със значителна заболеваемост и повишена смъртност. Костната маса, оценена чрез измерване на костната минерална плътност (КМП) е важен фактор предсказващ фрактурния риск, като всяко намаление с 1 стандартно отклонение на КМП е свърза-

kg/m^2 were included in the study. The age, height, age at menarche and menopause, number of births and the period of breast feeding were recorded in each woman. Bone mineral density in g/cm^2 of the lumbar spine in anterior-posterior position was measured by dual-energy x-ray absorptiometry on DXA-Lunar.

Results: The women with menarche at 12 years have significantly higher bone mineral density at lumbar spine ($1,183 \pm 0,039 g/cm^2$) in comparison with those with menarche at 14 years of age ($0,987 \pm 0,027 g/cm^2$; $P=0,016$). Those women with menarche at 13 years have higher bone mineral density ($1,149 \pm 0,030 g/cm^2$) in comparison with those with menarche at 14 years ($0,987 \pm 0,027 g/cm^2$; $P=0,003$). Women who have had period of breast feeding average $2,73 \pm 0,63$ months have higher bone mineral density at lumbar spine in comparison with those who have had average $7,04 \pm 0,17$ months ($P=0,002$) period of breast feeding.

Conclusion: The later than 12 years of age at menarche and the longer period of breast feeding of 7 months are associated with significantly lower bone mineral density at lumbar spine in postmenopausal women.

KEY WORDS: bone mineral density, menarche, period of breast feeding, postmenopausal women

но с най-малко двукратно повишение на риска от фрактура (1). Редица епидемиологични проучвания разкриват връзката между ендогенните естрогени и сърдечно-съдовите заболявания (2,3), рака на гърдата (4,5), колоректалния карцином (6) и остеопорозата (7,8). Възрастта на менархе и възрастта на менопауза, могат да бъдат използвани, като показатели за косвена оценка на продължителността на периода на пременопаузална продукция на естрогени, оказващ ефект върху КМП при жените

(9). Върху този период на ендогенна естрогенова продукция влияят и други фактори като бременност, регулярност и продължителност на менструалния цикъл, период на кърмене и използването на орални контрацептиви. Налице са данни разкриващи връзката между КМП и възрастта на менархе, възрастта на менопауза и броя репродуктивни години. Ранното менархе и по-късната менопауза увеличават периода на въздействие на ендогенните естрогени и могат да доведат до по-висока КМП при постменопаузални жени и по-малък риск от фрактури и обратно жени с късно менархе и или ранна менопауза може би са с повишен риск (10,11).

Цел: Да проучим връзката между възраст на менархе, възраст на менопауза и години в менопауза, брой раждания и период на кърмене с КМП на лумбални прешлени при постменопаузални жени.

Материал и методи

Бяха изследвани 88 здрави постменопаузални жени пожелали извършване на остеодензитометрия на средна възраст $52,11 \pm 0,85$ год. При всички изследвани бяха регистрирани антропометрични показатели: ръст и телесно тегло. Чрез въпросник бяха събрани данни за: възраст на менархе и менопауза, продължителност на менопаузата, брой раждания, времетраене в месеци на кърменето, фамилна анамнеза за майчина ОП или фрактура. Изключващи критерии бяха системна употреба на алкохол, тютюнопушене, предшестваща имобилизация, анамнеза за спонтанни фрактури, налични органични и системни заболявания, прием на медикаменти предизвикващи промени в костната обмяна. Беше измерена КМП (g/cm^2) на лумбални прешлени ($L_2 - L_4$) чрез DXA (dual energy X-ray absorptiometry) на апарат DPX-A-Lunar в предно-задна проекция.

Таблица 1. Средни стойности на изследваните показатели
Table 1. Average values of the investigated variables

Показатели Variables	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	S_x	Z	P *
Възраст (год.) Age (years)	88	$52,11 \pm 0,85$	7,97	0,74	>0,05
Ръст (cm) Height (cm)	88	$161,41 \pm 0,61$	5,74	1,02	>0,05
Телесно тегло(kg) Body weight(kg)	88	$69,59 \pm 1,27$	11,92	0,77	>0,05
Костна плътност (g/cm^2) Bone mineral density(g/cm^2)	88	$1,072 \pm 0,017$	0,159	0,67	>0,05
Менархе (год.) Age at menarche (years)	88	$13,45 \pm 0,13$	1,24	1,15	>0,05
Възраст на менопауза Age at menopause (years)	88	$54,54 \pm 0,98$	7,77	0,73	>0,05
Години в менопауза Years since menopause	88	$8,84 \pm 0,89$	7,10	1,52	<0,05
Раждания-брой Number of births	88	$1,66 \pm 0,06$	0,60	3,71	<0,05
Кърмене-месеци Breast feeding months	88	$4,82 \pm 0,19$	1,80	3,79	<0,05

Забележка:* - One-Sample K-S Test

Таблица 2. Корелационни коефициенти между КМП и изследваните показатели

Table 2. Correlation between BMD and the other investigated variables

Показатели Variables	n	r	P *
Възраст Age	88	- 0,27	< 0,01
Ръст Height	88	0,28	< 0,01
Телесно тегло Body weight	88	0,36	< 0,001
Менархе Age at menarche	88	- 0,29	< 0,01
Възраст на менопауза Age at menopause	88	- 0,27	< 0,01
Години в менопауза Years since menopause	88	- 0,21	< 0,05
Раждания Number of births	88	- 0,18	> 0,05
Кърмене Breast feeding months	88	0,10	> 0,05

* P - 2 tailed

Получените данни бяха обработени със статистически пакет SPSS 11. Проверка за нормално разпределение се проведе чрез 1-Sample K-S test. При оценка на две корелационни зависимости се използва -correlation analysis (Pearson). Използваният метод при сравняване на две средни стойности при нормално разпределение беше Paired T Test, а при ненормално разпределение – Two-Related Test. Оценката на зависимостта на КМП от другите изследвани показатели беше извършена чрез Regression linear analysis-Backward и Regression curve Estimation-Model-linear and quadratic, които най-добре отразяват изследваните зависимости. Резултатите са представени, като средна аритметична \pm средна грешка на средната аритметична ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). За ниво на статистическа значимост бе приета P по-малко от 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Средните стойности на възрастта, антропометричните и анамнестичните показатели са представени на Таблица 1. Средната КМП е $1,072 \pm 0,017 \text{ g/cm}^2$; възраст на менархе – $13,45 \pm 0,13$ год; възраст на менопауза – $54,54 \pm 0,98$ год.; брой раждания – $1,66 \pm 0,06$; период на кърмене – $4,82 \pm 0,19$ месеци. Всички изследвани показатели имат нормално разпределение с изключение на: годините в менопауза, брой раждания и периода на кърмене. Намерените корелационни коефициенти са представени на Таблица 2. Зависимостта на КМП от всички изследвани показатели се определи чрез регресионен анализ, като резултатите са представени на Таблица 3. Получените данни показват, че вариабилността на КМП на лумбалните прешлени се определя в 9 % от възрастта на менархе, в 9 % от възрастта на менопауза и в 8 % от календарната възраст. Годините в менопауза, броя раждания и периода на кърмене не са свързани сигнификантно с промените на КМП.

Проведеният сравнителен анализ (Paired test) по групи на средните стойности на КМП в зависимост от възраст на менархе са представени на Табл. 4. Данните показват, че жените с менархе на 12 год. възраст имат сигнификантно по-висока КМП от тези с менархе на 14 год. възраст ($P = 0,016$). Също така жените с менархе на 13-годишна възраст имат сигнификантно по-висока КМП от тези с менархе на 14-годишна възраст ($P = 0,003$). Резултатите показват, че настъпването на менархе след 12-годишна възраст е свързано със сигнификантно намаляване на КМП в постменопаузалния период. Въпреки, че периода на кърмене не е сигнификантно свързан с КМП, за допълнителна оценка на връзката им разделихме жените на две групи. Първата група са жени с кърмене до 3 месеца, средна стойност $2,73 \pm 0,63$ месеца. Втората група жените са с период на кърмене до 9 месеци, средно $7,04 \pm 0,18$ месеци. Проверката с One-sample T-Test

показва наличие на нормално разпределение в 1-ва група ($t=20,27$, $P<0,001$) и 2-та група ($t=39,16$, $P<0,001$). При проведененият Paired T-Test установихме, че при жените с период на кърмене средно от 7,04 месеца имат сигнификантно ($t = 3,58$, $P = 0,002$) по-ниска средна КМП-лумбални прешлени в сравнение с жените с период на кърмене средно 2,73 месеца (табл 5).

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите данни показват, че при изследваните от нас жени, средната възраст на настъпване на менопаузата е $54,54 \pm 0,98$ години и тя определя отрицателно в 9 % вариабилността на КМП на лумбалните прешлени (Табл. 3). Вследствие менопаузата, нивата на циркулиращите – естрадиол (E_2) и естрон (E_1) намаляват съответно с около 25 % (E_2) и 75% (E_1) (13). Получените от нас резултати показват, че средната възраст на менархе от $13,45 \pm 0,13$ години определя отрицателно в около 9%

промените на КМП на лумбални прешлени при постменопаузални жени (Табл. 3). Жените с възраст на менархе от 12 години имат сигнификантно по-висока КМП на лумбални прешлени от тези с менархе на по-късна възраст (Табл. 4). Повишаване на костната маса започва в детството, като по време на пубертета костното минералното съдържимо (КМС) претърпява прираст в най-голям размер. Тези комплексни промени се определят от генетични, хормонални, хранителни и външни фактори (14). Ниската КМП при постменопаузални жени, може би е отражение на по-ниската върхова костна маса (ВКМ) (15). ВКМ е важен показател, тъй като тя е свързана с фрактурния риск. Едно стандартно отклонение повишаване на ВКМ може да доведе до 50 % редукция на фрактурния риск при постменопаузални жени. Ранното менархе и по-късната менопауза удължават периода на въздействие на ендогенните естрогени и имат положителен ефект върху КМП при постменопаузални жени.

Таблица 3. Зависимост на КМП от възраст, телесно тегло, менархе, менопауза, раждания и кърмене
Table 3. Correlation of BMD with age, body weight, years at menarche and at menopause, number of births and period of breast feeding

Показатели Variables	n	R	R ²	SEE	Beta	t	P *
Възраст Age	88	0,275	0,075	0,154	- 0,275	- 2,65	< 0,01
Телесно тегло Body weight	88	0,358	0,128	0,149	0,358	3,56	< 0,001
Менархе Menarche	88	0,295	0,087	0,153	- 0,295	- 2,86	< 0,01
Възраст на менопауза Age at menopause	63	0,303	0,092	0,153	- 0,303	- 2,49	< 0,05
Години в менопауза Years since menopause	63	0,214	0,046	0,157	- 0,214	- 1,71	> 0,05
Раждания -брой Number of births	88	0,180	0,032	0,157	- 0,180	- 1,70	> 0,05
Кърмене-период Period of breast feeding	88	0,055	0,003	0,160ч	0,050	0,05	> 0,05

* - Regression linear analysis: Backward

Таблица 4. Сравнителен анализ на средните стойности на КМП в зависимост от възрастта на менархе

Table 4. Comparison of the mean values of BMD between groups with different age at menarche

Показатели/Variables Години/Years	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	S_x	Z	P *
12 г. 13 г.	12 12	$1,183 \pm 0,039$ $1,149 \pm 0,030$	0,134 0,104	0,479	> 0,05
12 г. 14 г.	12 12	$1,183 \pm 0,039$ $0,987 \pm 0,027$	0,134 0,094	<u>3,041</u>	<u>0,016</u>
12 г. 15 г.	12 12	$1,183 \pm 0,039$ $1,052 \pm 0,036$	0,134 0,125	1,76	> 0,05
13 г. 14 г.	12 12	$1,149 \pm 0,030$ $0,987 \pm 0,027$	0,104 0,094	<u>4,099</u>	<u>0,003</u>
13 г. 15 г.	12 12	$1,149 \pm 0,030$ $1,052 \pm 0,036$	0,104 0,125	1,76	> 0,05
14 г. 15 г.	14 14	$0,965 \pm 0,028$ $1,018 \pm 0,046$	0,107 0,158	1,019	> 0,05

* - Paired T - Test

Таблица 5. Средни стойности на КМП в зависимост от периода на кърмене(месеци)

Table 5. Mean values of BMD between groups according to the period of breast feeding

Показатели Variables Групи/Groups	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	S_x	Z	P *
2,73 ± 0,63	22	<u>1,173</u> ± 0,045	0,209	<u>3,58</u> *	<u>0,002</u>
7,04 ± 0,18	22	<u>1,024</u> ± 0,028	0,133		

* - Paired T - Test

Нашите данни показват, че период на кърмене не е сигнификантно свързан с промените на КМП (Табл. 3). Кърменето е свързано с подтисната ендогенна естрогенова продукция, негативен калциев баланс и загуба на костно минерално съдър

жимо. Тези промени обаче претърпяват обратен развитие 6 до 12 месеца след спиране на кърменето и възстановяване на нормалната менструация, поради което връзката между периода на лактация и промените в КМП остава спорна (8).

ИЗВОДИ:

1. Вариабилността в КМП на лумбални прешлени при постменопаузални жени се определя в 8 % от календарната възраст и в 9 % от възрастта на менархе и менопауза.

2. Жените с възраст на менархе на 12 години имат сигнификантно по-висока костна плътност на лумбални прешлени от тези с менархе на 14 години. Тези с менархе на 13 години имат по-висока костна плътност от тези с менархе на 14 години.

3. Жени с период на кърмене от средно $2,73 \pm 0,63$ месеци имат сигнификантно по-висока костна плътност на лумбалните прешлени от тези с период на кърмене средно $7,04 \pm 0,17$ месеци.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Marshal D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 1998 ; 312: 1254-9.

2. Van der Schouw, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*, 1996;347:714-718.

3. Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and fatal hip fractures. A Norwegian prospective study of 63 000 women. *J Epidemiol Community Health*, 1998; 52:645-650.

4. Verheul HA, Coelingh-Bennink HJ, kenemans P, Atsma WJ, Burger CW, Eden JA, Hammar M, Mardsen J, Purdie DW. Effects of estrogens and hormone replacement therapy on breast cancer and on efficacy of breast cancer therapies. *Maturitas*, 2000;36: 1-17.

5. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer*, 2001; 84:1472-1476.

6. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer causes Control*, 1997;8:146-158

7. Cumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidemiol*, 1993;22:684-691

8. Eisman J. Relevance of pregnancy and lactation to osteoporosis? *Lancet*, 1998;352:504-505.

9. Zhang Y, Felson DT, Ellison RC, Kreger BE, Schatzkin A, Dogran JF, Cupples LA, Levy D, Kiel DP. Bone mass and the risk of colon cancer among postmenopausal women: the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:31-37.

10. Kanis JA, Oden O, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*, 2003 ; 32:468-73.

11. Kardinaal AF, et al. Determinants of bone mass and bone geometry in adolescents and young women. *Calcif Tissue Int*, 2000 ; 66(2):81-9.

12. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 2002 Jun 1 ; 359(9321):1929-36.

13. Melton LJ 3rd, Khosla S, Achenbach SJ, et al. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporos Int*, 2000; 11(11): 977-83.

14. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments. *Am J Epidemiol*, 1998 ;147:3-16.

15. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity and body mass index. *J Bone Miner Res*, 2000; 15: 322 - 31.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Енчо Енчев

Клиника по Ендокринология, МУ –
Пловдив

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Entcho Entchev MD

Clinic of endocrinology, Medical University –
Plovdiv

Първият случай на болестта на von Hippel-Lindau фенотип 2C в България

А. Еленкова¹, С. Захариева¹, Х. Jeunemaitre², AP Gimenez-Roqueplo², Г. Ганчев³

¹Клиника по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

²Европейска болница „Жорж Помпиду“, Университет „Рене Декарт“, Медицински факултет, Париж V

³Клиника по ендокринна хирургия, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Description of the First Case of von Hippel-Lindau Disease Type 2C in Bulgaria

A. Elenkova¹, S. Zacharieva¹, X. Jeunemaitre², AP Gimenez-Roqueplo², G. Gantchev³

¹Clinic of Hypothalamo-Hypophyseal, Adrenal and Gonadal Diseases, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

²Hôpital Européen „Georges Pompidou“, Université „Rene Descartes“, Faculté de Médecine Paris V

³Clinic of Endocrine Surgery, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

Болестта на von Hippel-Lindau (VHL) е наследствено автозомно-доминантно заболяване, дължащо се на мутации в тумор-супресорен ген (VHL), локализиран в 3-та хромозома. Характеризира се с едновременно наличие на повече от 2 различни тумора (хемангиобластоми на малкия мозък, ретината, гръбначния мозък и мозъчния ствол; кисти или невроендокринни островноклетъчни тумори на панкреаса; кисти

Abstract

Von Hippel-Lindau disease (VHL) is an autosomal dominantly inherited disorder due to a mutation in a tumor-suppressor gene (VHL-gene), localized in the 3th chromosome. It is characterized by the presence of more than 2 different tumors, including hemangioblastomas of the brain, spinal cord and retina; pancreatic cysts or pancreatic islet cell tumors; renal cysts and renal cell carcinoma; benign epididymal cystadenomas. Frequency of the described tumors

ти на бъбреците или ренален карцином; бенигнени кистаденоми на епидидимиса). Честотата на описаните тумори в състава на синдрома варира в широки граници в различните фамилии. Около 10-20 % от всички пациенти с VHL развиват феохромоцитом, които имат сигнификантно по-ранна изява, по-често са мултифокални и по-рядко малигнени в сравнение със спорадичните форми. Налице е изразена генотипно-фенотипна корелация – различават се 4 фенотипни субкласа на заболяването, отнасящи се към 2 класа. Най-проблемен за клиничната практика е **клас 2C**, при който се развива само **феохромоцитом** и често погрешно се диагностицира като спорадичен феохромоцитом. Описваме клиничен случай на фамилен двустранен феохромоцитом като единствена изява на болестта на von Hippel-Lindau. Това е първата описана в страната фамилия с тази форма на заболяването. На базата на генетичен анализ се установи точкова missense мутация **c.499 C>T(p.Arg167Trp)** в 3-ти екзон на VHL-гена.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: феохромоцитом, VHL-ген, болестта на von Hippel-Lindau.

Болестта на von Hippel-Lindau (VHL) е заболяване, характеризиращо се с едновременно наличие на повече от 2 различни тумора, най-чести от които са хемангиобластомите на малкия мозък, ретината, гръбначния мозък и мозъчния ствол; кисти, кистаденоми или невроендокринни островноклетъчни тумори на панкреаса; кисти на бъбреците или ренален карцином; бенигнени кистаденоми на епидидимиса. Приблизително 10-20 % от пациентите развиват феохромоцитом. Честотата на описаните тумори в състава на синдрома варира в широки граници в различните фамилии. Различават се 4 фенотипни субкласа на

varies widely in different families. About 10-20 % of all patients with VHL disease develop pheochromocytomas, characterized by significantly earlier occurrence, more frequently with multifocal localization and associated with a relatively lower frequency of malignancy compared to sporadic forms. There is a marked genotype-phenotype correlation – four phenotypic subclasses of VHL disease have been distinguished. The most problematic in clinical practice is subclass **2C**, which is characterized by a pheochromocytoma-only phenotype and is often misdiagnosed as a sporadic pheochromocytoma. We present a clinical case of a familial bilateral pheochromocytoma as the sole feature of the von Hippel-Lindau disease. This is the first family with this disorder described in our country. Performing a genetic analysis, a missense mutation – **c.499 C>T(p.Arg167Trp)** in exon 3 of the VHL-gene was identified.

KEY WORDS: pheochromocytoma, VHL-gene, Von Hippel-Lindau disease

заболяването, отнасящи се към 2 класа (Табл.1). При фенотип 1 липсва феохромоцитом. При фенотип 2A (с най-висока честота в Югозападна Германия) и фенотип 2B (най-чест за Европа с изключение на Германия) феохромоцитомът е най-честата проява. Особено внимание заслужава фенотип 2C, който се манифестира само с феохромоцитом и поради тази причина често погрешно се диагностицира като спорадичен феохромоцитом. Около 40 % от двустранните феохромоцитомы или фамилиите феохромоцитомы, които не са асоциирани с известните синдроми се оказват с тази форма на VHL.

Таблица 1. Генотипно-фенотипна класификация при болестта на Hippel-Lindau

Table 1. Genotype-phenotype classifications in von Hippel-Lindau disease*. Source: Lancet 2003; 361: 2062.

ТИП/TYPE	КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ Clinical Characteristics
Тип 1 Type 1	1.Хемангиобластоми на ретината / Retinal hemangioblastomas 2.Хемангиобластоми на ЦНС /CNS hemangioblastomas 3.Бъбречен карцином/Renal cell carcinoma 4. Кисти и солидни тумори на панкреаса/Pancreatic tumors and cysts
Тип 2А Type 2A	1.Феохромоцитом/ Pheochromocytoma 2. Хемангиобластоми на ретината/Retinal hemangioblastomas 3.Хемангиобластоми на ЦНС /CNS hemangioblastomas
Тип 2В Type 2B	1. Феохромоцитом/ Pheochromocytoma 2. Хемангиобластоми на ретината /Retinal hemangioblastomas 3. Хемангиобластоми на ЦНС/ CNS hemangioblastomas 4. Бъбречен карцином / Renal cell carcinoma 5. Солидни тумори и кисти на панкреаса/Pancreatic tumors and cysts
Тип 2С Type 2C	Феохромоцитом изолиран/Pheochromocytoma only syndrome
<ul style="list-style-type: none"> • Туморите, произхождащи от ендолимфатичния сак и епидидимиса и широкия лигачмент не могат да бъдат отнесени към точно определен тип на болестта на von Hippel-Lindau. • Endolymphatic sac tumors and cystadenomas of the epididymis and broad ligament have not been assigned to specific von Hippel-Lindau types. 	

Таблица 2. Нива на катехоламините в 24-часова урина при по-големия брат с двустранни феохромоцитоми

Table 2. Levels of urine catecholamines in the elder brother with bilateral pheochromocytomas

Година/Year	АДРЕНАЛИН ADRENALINE	НОРАДРЕНАЛИН NORADRENALINE	ДОПАМИН DOPAMINE
1999	128,11	570,21	238,03
2000	64,96	398,70	365,37
2002	62,24	238,31	359,60
2003	58,97	324,75	238,96
2004	100,8	328,16	306,74
2005	96,53	332,79	311,61
2006	46,9	272,9	293,1
2007	26,89	72,71	238,67
Реф.граници: Normal values	<20 µg/24 hours	<60 µg/24 hours	<290 µg/24 hours

Клиничен случай

През 1985 г. в Клиничния център по ендокринология и геронтология е хоспитализиран младеж на 12 години с кризисно протичаща артериална хипертония с давност от 1 година. Кризите са съпроводени с триадата главоболие, изпотяване и палпитации; максималните стойности на артериалното налягане са 250/190 mm Hg, а обичайните стойности в междукризисния период – около 160/100 mm Hg. Налице са немотивирана загуба на тегло (с около 10 kg за 3 месеца) и прогресираща астеноадинамия. Клиничната картина е твърде суспектна за симптоматична ендокринна хипертония при феохромоцитом, което се подкрепя от нивата на катехоламините в 24-часова урина: смесена продукция Норадреналин/Адреналин с превалиране на Норадреналин. Работната диагноза се потвърждава от абдоминалната компютърна томография, визуализираща двустранни надбъбречни тумори (с най-голям размер съответно: в дясно-39 mm; в ляво – 56 mm) с централни хиподенсни участъци (некрози), без данни за инвазия в съседни тъкани и органи и без регионална лимфаденомегалия. Пациентът е опериран същата година – еднотапна двустранна екстирпация на туморите. Хистологичният резултат потвърждава диагнозата: двустранен феохромоцитом алвеоларен вариант с ядрен и клетъчен плеоморфизъм. Следва 14-годишен „светъл период“ (1985 – 1999), през който пациентът е без оплаквания, с нормално артериално налягане, без лечение. При периодичното ежегодно проследяване уринните катехоламини са в референтни граници. В началото на 1999 г. пациентът е с клинични и хормонални данни за рецидив, а магнитно-резонансната томография на надбъбреци визуализира формация в областта на лявата надбъбречна жлеза. Хистологичният резултат след втората оперативна интервенция отново е феохромоцитом, алвеоларен вариант. През периода от 1999 до 2000 год. пациентът е в ремисия,

но от началото на 2000 г. отново е с повишени стойности на артериалното налягане и повишени нива на уринните катехоламини. Нивата на катехоламините в 24-часова урина са представени хронологично в таблица (Табл.2). Спиралната компютърна томография визуализира 2 формации в областта на дясната надбъбречна жлеза. През 2007г. е извършена отново оперативна интервенция – екстирпирана е формация, състояща се от 3 нодула, хистологичен резултат – феохромоцитом алвеоларен вариант. Постоперативно се наблюдава рязко спадане в нивата на катехоламините и нормализиране на стойностите на артериалното налягане.

През 1995г, на 18-годишна възраст, е приет по-малкият брат на пациента, със същата клинична симптоматика: артериална хипертония с кризисно протичане с триадата главоболие, изпотяване и палпитации; немотивирана загуба на тегло и астеноадинамия с прогресиращ ход. Катехоламините в 24-часова урина показват смесена (превалираща Норадреналинова) секреция, абдоминалната СТ визуализира двустранни тумори на надбъбречните жлези. Трябва да се отбележи, че с изключение на възрастта на изява, клиничната картина по нищо не се отличава от тази при по-големия брат. Пациентът е опериран на 2 етапа: 18.VI. 96 – левостранна екстирпация на тумор; 30. X. 96 – десностранна екстирпация на тумор. Хистологичният резултат отново е двустранен феохромоцитом – алвеоларен вариант с подчертан полиморфизъм. След втората интервенция пациентът е с клинични и хормонални белези на хипокортицизъм, което налага субституираща терапия с Dehydrocortisone 7,5 mg + Fludrocortisone (Cortineff) 100 µg. Проследяван е до 2003г, когато прави екзитуз с картината на хеморагичен инсулт, след тежка автомобилна катастрофа. При периодичния контрол за този период (1996-2003г) артериалното налягане и катехоламините в 24ч урина са в референтни граници (Табл.3).

Таблица 3. Нива на катехоламините в 24-часова урина при по-малкия брат с двустранни феохромоцитоми
Table 3. Levels of urine catecholamines in the younger brother with bilateral pheochromocytomas

Година/Year	АДРЕНАЛИН ADRENALINE	НОРАДРЕНАЛИН NORADRENALINE	ДОПАМИН DOPAMINE
2000	4,99	21,21	261,19
2001	4,23	17,53	117,33
Реф.граници: Normal values	<20 µg/24 hours	<60 µg/24 hours	<290 µg/24 hours

Таблица 4. Гени предразполагащи към развитие на феохромоцитом

Table 4. Pheochromocytoma susceptibility genes

ГЕН/ Gene	ЗАБОЛЯВАНЕ/ Disease	ЛОКУС/ Locus
VHL (тумор супресорен ген) VHL (tumor suppressor gene)	Болест на Von Hippel-Lindau Von Hippel-Lindau disease	3p25
RET-протоонкоген RET- protooncogene	Синдроми на множествена Ендокринна Неоплазия MEN-2A, MEN-2B	10q11
SDHB	Феохромоцитом/параганглиом pheochromocytoma/paraganglioma	1p36
SDHC	Феохромоцитом/параганглиом pheochromocytoma/paraganglioma	1p21
SDHD	Феохромоцитом/параганглиом pheochromocytoma/paraganglioma	11q23
NF-1	Неврофиброматоза тип 1 Neurofibromatosis type 1	17q11

*William Y.Kim, William G.Kaelin. Journal of Clinical Oncology, 2004; 22 (24)



Фигура 1. Родословно дърво на фамилията с болест на von Hippel-Lindau disease.

Figure 1. Pedigree of the family with von Hippel-Lindau disease.

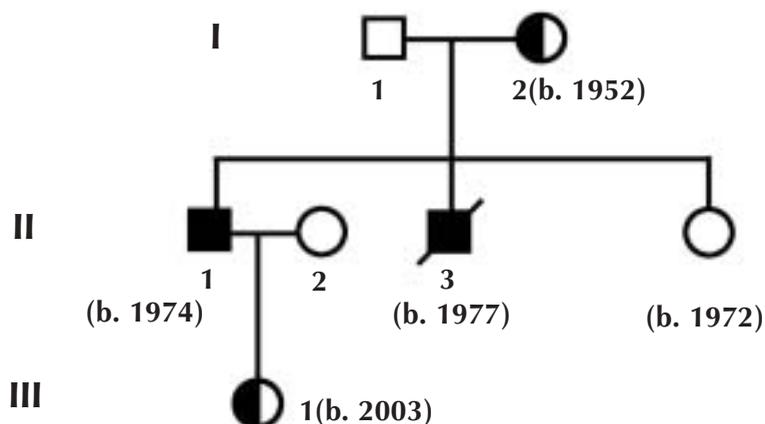


Таблица 5. Скрининг протокол при лица с положителен за болест VHL ДНК-тест*.

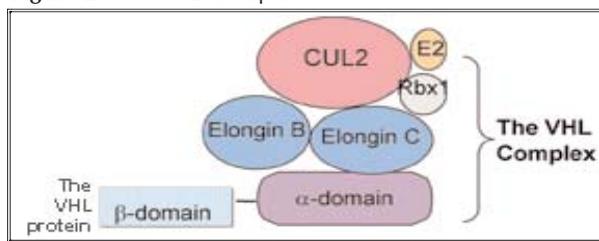
Table 5. Screening protocol in subjects with a positive for VHL disease DNA-test*.

<p>Възраст 1 г.</p>	<p>Ежегодно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преглед на ретината чрез индиректна офталмоскопия в условията на медикаментозна мигриза
<p>Възраст 2-10 г.</p>	<p>Ежегодно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пълен физикален преглед с акцент върху артериалното налягане с проба на Schel long „неврологичния статус /нистагъм, страбизъм, „white pupil“ и др/. - преглед на ретината чрез индиректна офталмоскопия в условията на медикаментозна мигриза - катехоламини и метанефрини в 24-часова урина и плазма - абдоминална ехография - след 8 год. възраст или по-рано при суспектна симптоматика - абдоминално MRI-изследване или MIBG scan за търсене на топка при позитивни биохимични маркери. <p>През 2-3 години:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Аудиологично изследване; ежегодно при установяване на намален слух или вертиго
<p>Възраст 11-19 г.</p>	<p>На 6 месеца:</p> <p>преглед на ретината чрез индиректна офталмоскопия в условията на медикаментозна мигриза</p> <p>Ежегодно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пълен физикален преглед с акцент върху АН, неврологичния статус и скротален сак при младежите; - катехоламини и метанефрини в 24-часова урина и плазма - абдоминална ехография - при суспекция - MRI-изследване или MIBG scan. <p>През 1-2 години:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI с gadolinium /главен и гръбначен мозък/ - Аудиологично изследване
<p>Възраст ≥ 20 г.</p>	<p>Ежегодно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преглед на ретината чрез индиректна офталмоскопия в условията на медикаментозна мигриза - УЗИ; на 2 год. абдоминална СТ /бъбреци, панкреас, надбъбреци/ - пълен физикален преглед - катехоламини и метанефрини в 24-часова урина и плазма - абдоминално MRI-изследване или MIBG scan за търсене на топка при позитивни биохимични маркери <p>През 2 години:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI с gadolinium /главен и гръбначен мозък и вътрешния слухов канал - тумори на ендолимфатичния сак. - Аудиологично изследване

*The VHL Family Alliance and its medical advisors; VHL Handbook, 2005

Фигура 2. VHL - комплекс

Figure 2. The VHL Complex



Позитивната фамилна анамнеза, ранната изява на феохромоцитом и двустранния характер са сериозни аргументи за търсене на фамилен феохромоцитом. В тези случаи генетичният анализ обхваща задължително гените, предразполагащи към развитие на феохромоцитом (Табл.4)

На генетичен анализ бяха подложени всички членове на семейството и беше изготвено родословно дърво (Фиг. 1). Генетичният анализ на периферна ДНК, изолирана от венозна кръв беше извършен в Катедрата по генетика на Европейска болница „Жорж Помпиду“ според съвременния алгоритъм, на 2 етапа: **I етап:** скрининг на пациентите с феохромоцитом чрез директно секвениране на четирите екзона на SDHD, осемте екзона на SDHB и трите екзона на VHL (лицата, при които не се откриват мутации по горепосочените гени, преминават към **II етап на скрининг:** изследват се мутации в SDHC и RET-протоонкоген). Установи се една често описвана точкова missense-мутация в трети екзон на VHL-гена: **c.499 C>T(p.Arg167Trp)**. Носител на мутацията се оказа майката на двамата братя. Бащата и сестрата на двамата пациенти бяха негативни за мутации в изследваните локуси. С оглед автозомно-доминантния характер на унаследяване, рискът за 3-годишната сестра на по-големия брат се определя на 50 % (Фиг. 1). Генетичният анализ доказва, че тя е носител на мутантния ген. За изключване на всички възможни компоненти на болестта на Von Hippel-Lindau при детето беше извършен пълен физикален преглед (с акцент върху

артериалното налягане, ортостатична проба, неврологичен статус), както и инструментални изследвания (преглед на ретината чрез индиректна офталмоскопия в условията на медикаментозна мигриза; абдоминална ехография; магнитнорезонансна томография на главен и гръбначен мозък за изключване на хемангиобластоми на ЦНС) и биохимични проби (катехоламини и метанефрини в 24-часова урина). На базата на получените резултати на този етап се изключва заболяване, но с оглед повишаващата се с възрастта пенетрантност, изследванията ще бъдат повтаряни съобразно актуалния скрининг-протокол (Табл. 5).

Литературен обзор

Болестта на von Hippel-Lindau (VHL) е заболяване, дължащо се на мутации в тумор-супресорен ген (VHL), локализиран в 3-та хромозома (3p25-p26) (11,17). Унаследяването е автозомно-доминантно с висока пенетрантност, повишаваща се с възрастта (97 % за 60 год възраст) и вариабилна експресивност (с изразени генотипно-фенотипни корелации). До момента са идентифицирани над 500 различни герминативни мутации, болшинството от които са точкови мутации включващи: **missense**- и **nonsense**-мутации, **splicing**, микроинсерции и микроделеции. Само в около 25 % от случаите се откриват големи делеции на VHL-гена. Налице са изразени генотипно-фенотипни корелации. Мутациите, водещи до продукцията на „скъсени“ протеини са асоциирани основно с тип 1 VHL и не носят риск от развитие на феохромоцитом (3). Тези мутации се асоциират с повишен риск от развитие на бъбречен карцином (5). Големите делеции, със загуба на поне 1 екзон или тези, засягащи целия VHL-ген се свързват с повишен риск от хемангиобластоми на ЦНС (8). При тип 2, с основна изява феохромоцитом, в над 95 % от случаите се установяват точкови missense-мутации, като определени мутации се асоциират с различните фенотипове на болестта на von Hippel-

Lindau. При **mun 2A** са установени 2 специфични missense-мутации – **Tyr98His** (т. нар. „Black Forest“-мутация) и **Tyr112His**, предразполагащи към развитие на феохромоцитом и хемангиобластоми, но не и бъбречен карцином. Типични за тип 2B са мутациите в кодон 167, асоциирани с повишен риск от феохромоцитом и бъбречен карцином. Мутациите при **mun 2C** засягат кодони, имащи отношение изключително към адrenalната функция (**Leu188Val, Val84Leu, Ser80Leu**) (7,15). Фенотипните характеристики зависят не само от мястото на мутацията. Различни точкови мутации в един и същи кодон, но водещи до различна аминокиселинна замяна водят до съществени разлики във фенотипната изява на заболяването (2). В 80% от случаите мутацията се доказва при единия от родителите на пациента. Много често тя е възникнала много отдавна, предавала се е последователно от поколение на поколение и не може да бъде проследена назад във времето. Например за Black Forest-мутацията (типична за фенотип 2B) в Югозападна Германия и Пенсилвания съществуват документи, които я определят като възникнала в началото на XVII^м век. Само в около 20 % от случаите става въпрос за възникнали „**de novo**“ мутации – т.е. засегнатият от мутацията индивид е първият в съответната фамилия, неговите родители са негативни за тази мутация. Тази „нова“ мутация възниква на ниво сперматозоид или яйцеклетка или в най-ранните стадии от деленето на зиготата. Засегнатият индивид притежава един нормален и един мутантен алел на VHL-гена и може да предава мутацията на следващото поколение. За да се изяви заболяване е необходимо да се инактивира и втория нормален алел – този феномен се развива на соматично ниво и е известен като „загуба на хетерозиготност“ (LOH). За разлика от герминативните мутации, предизвикващи болестта на von Hippel-Lindau, соматични мутации в VHL-гена се откриват при спорадичните хемангиобластоми и най-вече при спорадичните ренални карциноми.

VHL-ген е основният „играч“ в реналната туморогенеза. При спорадичните случаи (бъбречни карциноми, хемангиобластоми), индивидът е унаследил интактен VHL-ген. За да се осъществи туморогенезата, трябва да бъдат инактивирани и 2-та нормални алела на соматично ниво, което обяснява по-късната възраст и засягането на един отделен орган.

До момента са идентифицирани 2 транслационни продукта на VHL-гена: pVHL30 и pVHL19. Първият от тях, pVHL30, представлява протеин, състоящ се от 213 АК, а вторият (pVHL30) е продукт на вътрешна транслация с начало от 54-ти кодон (втори стартов кодон) и съответно е с дължина 160 АК. Интересен е факта, че до момента не са идентифицирани мутации, засягащи региона 1-54-ти кодон, откъдето произхожда хипотезата, че този регион няма отношение към тумор-супресорната функция на VHL-гена. pVHL взаимодейства с множество клетъчни протеини, чрез един от двата си основни свързващи домена – α - и β - домен. До момента са установени няколко основни функции на pVHL, най-изяснена от които е ключовата му роля в сигналната система, иницираща клетката за моментното кислородно съдържание (кислороден сензор). Механизмът на тази сигнализация е опосредстван от взаимодействието на pVHL с elongin B, elongin C и cullin 2, образувайки т.нар. VHL-комплекс, който притежава E3 убиквитин лигазна активност и по този начин способства за убиквитин-медираната протеозомна деградация на т.нар. индуцируем от хипоксията фактор α (HIF-1 α) (Фиг. 2). Индуцируемите от хипоксията фактори HIF-1 и HIF-2 играят ключова роля в регулацията на редица гени, имащи отношение към енергийния метаболизъм, ангиогенезата и апоптозата. При болестта на VHL дефектния протеин не взаимодейства с елонгините и не се образува VHL-комплекс. Подава се погрешен сигнал за хипоксия, покачват се нивата на индуцируемите от хипоксията фактори (HIF), като води до повишена продукция на съдови рас-

тежни фактори, основно VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelets derived growth factor) и Еримптоемин (EPO), в резултат се стимулира ангиогенезата, която е в основата на туморния растеж (6,10). Нови проучвания изтъкват и самостоятелна роля на HIF-2 като онкогенен фактор. pVHL играе основна роля и във формирането на екстрацелуларния матрикс, свързвайки се с Фибронектина-екстрацелуларен гликопротеин, осъществяващ контакт с повърхностно-клетъчните интегрини и изпълняващ основна роля в миграцията на туморните клетки процесите на метастазирание (12,13). Установено е, че мутациите при фенотип 2С засягат β -домена на VHL, поради което не се нарушава опосредстваното от интактния в тези случаи α -домен, свързване с елонгините и образуването на VHL-комплекс. Основното нарушение е във взаимодействието с фибронектина. Някои автори обясняват именно с този феномен изолираното засягане на надбъбречната медула при тези пациенти. Нови данни потвърждават участието на pVHL в регулацията на тумор-супресорния протеин p53 – повишена транскрипция на p53, блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза (16).

Дискусия

Това е първата фамилия в България с фенотип 2С на болестта на von Hippel-Lindau, доказана с генетичен анализ. Двамата братя показват типичните отличителни характеристики на феохромоцитомата в рамките на този фенотип. **На първо място**, младата възраст на клинична изява: 12 години при по-големия брат; 18 години при по-малкия. На базата на най-голямото до момента проучване върху пациенти с VHL е определена средна възраст на диагностициране на феохромоцитом 29,9 години (18). При пациентите, носители на missense-мутации в нуклеотиди 595 и 695 средната възраст на изява е дори още по-млада. Най-малкият пациент с VHL, описан в литературата е диагностициран на 5 –годишна

възраст. За сравнение: средната възраст на диагностициране на спорадични феохромоцитомы в общата популация е над 40 год., а при фамилните феохромоцитомы в рамките на MEN-2 – около 36 год. Подобна на VHL ранна изява, около 30 години, имат само фамилните феохромоцитомы в резултат на мутации в гените, кодиращи субединиците на сукцинат-дехидрогеназата (SDHB, SDHC, SDHD). **На второ място**, двустранният характер на феохромоцитомата. Мултиплните форми при болестта на von Hippel-Lindau са почти 6 пъти по-чести (58 %) в сравнение с общата популация. По отношение на честотата на адреналните към екстраадреналните форми (88 % : 12 %) няма сигнификантна разлика от разпределението в общата популация. **На трето място**, бенигният характер на туморите. Въпреки подчертаната склонност към рецидивирание, феохромоцитомите в рамките на болестта на VHL много по-рядко малигнизират в сравнение със спорадичните форми и останалите фамилни синдроми с феохромоцитом (18). На четвърто място, характерната биохимична констелация – превалиращата норадреналинова секреция е друга особеност на феохромоцитомите в рамките на болестта на von Hippel-Lindau (за разлика от MEN-2, с по-честа Адреналинова секреция). Причината за това е отпадането на стимулиращия ефект на pVHL върху експресията на тирозин-хидроксилазата (TH) (ключов ензим, катализиращ скоростноопределящия, първи етап от синтеза на катехоламините – хидроксилирането на тирозина) и фенилетанолами-N-метил-трансфераза (PNMT) (ензим, осъществяващ метилиране на Норадреналин до Адреналин) (4). От друга страна, описаната фамилия показва някои особености. Защо майката на двамата братя, която е носител на мутантния ген и понастоящем е на 55 годишна възраст, до момента не е изявила клинично заболяването? Биохимичните маркери, както и образната диагностика на надбъбречни жлези отхвърлят на този етап наличие на феохромоцитом при

нея. С оглед на нарастващата с възрастта пенетрантност (до 97 % за 60 год възраст), обаче, е необходимо да продължи периодичното проследяване според съвременния скрининг-протокол.

Най-интересният въпрос е свързан с доказаната при тази фамилия мутация **c.499 C>T(p.Arg167Trp)**. Точковите missense-мутации в 3-^{ти} екзон, кодон 167 са едни от най-често описваните мутации при различните националности: около 50 % от пациентите в Япония с феохромоцитом в рамките на VHL и около 1/3 от тези във Франция. Както вече беше отбелязано, мутациите в кодон 167 се свързват с повишен риск от развитие на феохромоцитом и ренален карцином – т.е. фенотип 2В на болестта на von Hippel-Lindau (20). Въпреки описаните в литературата редки случаи на мутации в кодон 167 и клинична изява като фенотип 2С („pheochromocytoma only syndrome“), носителите на тези мутации се разглеждат като лица с повишен риск от развитие на ренален карцином и се проследяват регулярно в тази насока (3). От друга страна вниманието на изследователите в последните няколко години се фокусира върху възможните фактори, модифициращи фенотипа при болестта на von Hippel-Lindau. Един от кандидатите е гена, кодиращ циклин D1- член на фамилия протеини (**циклини**), участващи в регулацията на клетъчния цикъл (19).

В заключение, във връзка с многообразната си клинична изява, не рядко болестта на von Hippel-Lindau остава недиагностицирана. Заболяването трябва да бъде активно търсено и във всички suspectни случаи да се извършва генетичен анализ. Според съвременните препоръки на генетичен анализ за мутации във VHL-гена подлежат лицата, които отговарят на поне един от следните критерии:

1. Пациент, който изпълва клиничните критерии за поставяне на диагнозата болест на von Hippel-Lindau, а именно: при позитивна фамилна анамнеза – наличие на поне 1 от типичните за болестта тумори (хемангиобластоми с типична локализация,

бъбречен карцином или феохромоцитом); при негативна фамилна анамнеза – наличие на поне 2 хемангиобластоми или 1 хемангиобластом в съчетание с бъбречен карцином или феохромоцитом;

2. Лице от фамилия, в която при някои от членовете е доказана герминативна мутация на VHL-гена (пресимптоматичен тест);

3. Пациент, suspectен за болест на von Hippel-Lindau: с мултицентрични тумори в 1 орган; двустранни феохромоцитом; тумори, засягащи 2 различни органа или 1 от типичните за VHL тумори, но изявил се в млада възраст (под 30 год. за бъбречния карцином; под 50 год. за феохромоцитом и хемангиобластомите); 4. Пациент с позитивна фамилна анамнеза за хемангиобластоми, бъбречен карцином или феохромоцитом (9).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Amar L, J Bertherat, C Baudin, Aizenberg, Bressac de Paillet, S Richard, V Rohmer, L Sadoul, L Strompt, M Schlumberger, X Bertagna, PF Plouin, X Jeunemaitre, AP Gimenez-Roqueplo. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34):8812-8.
2. Bradley J. F; D. L Collins; R. N Schimke; H. N. Parrott; P. G. Rothberg. Two distinct phenotypes caused by two different missense mutations in the same codon of the VHL gene. *Am. J. Med. Genet*. 87: 163-167, 1999.
3. Crossey P. A.; F. M Richards; K.Foster; J. S Green; A.Prowse; F.Latif; M. I.Lerman; B.Zbar; N. A Affara; M. A. Ferguson-Smith; E. R. Maher. Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. *Hum. Molec. Genet*. 3: 1303-1308, 1994.
4. Eisenhofer G.; M. M. Walther; T.Huynh; S. Li; S. R Bornstein; A.Vortmeyer; M Mannelli; D. S Goldstein; W. M. Linehan; J. W. M.Lenders; K. Pacak. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J. Clin. Endocr. Metab*. 86: 1999-2008, 2001.

5. Gallou C.; D.Joly; A.Mejean; F.Staroz; N.Martin; G.Tarlet; M. T. Orfanelli; R.Bouvier; D.Droz; Y.Chretien; J. M Marechal; S.Richard; C. Junien; C. Beroud. Mutations of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: definition of a risk factor for VHL patients to develop an RCC. *Hum. Mutat.* 13: 464-475, 1999.
6. Gnarra JR, S Zhou, MJ Merrill, JR Wagner et al. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Procl Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10589-94
7. Crossey PA et al. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma. *J Med Genet*; 199; 32:885-886.
8. Hes F.; R.Zewald; T.Peeters; R.Sijmons; T.Links; J. Verheij; G.Matthijs; E.Legius; G.Mortier; K.van der Torren; M. Rosman; C. Lips; P.Pearson; R.van der Luijt. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Hum. Genet.* 106: 425-431, 2000.
9. Hes F. J.; J. W. M.Hoppener; C. J. M Lips. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88: 969-974, 2003.
10. Iliopoulos O, AP Levy, C Jiang, WG Kaelin et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Procl Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10595-9.
11. Latif, F.; K.Tory; J.Gnarra; M.Yao; F-M.Duh; M. L.Orcutt; T.Stackhouse; I.Kuzmin; W.Modi; L.Geil; L.Schmidt; F.Zhou; H.Li; M. H Wei; F.Chen; G. Glenn; P.Choyke; M. M Walther; Y.Weng; D.Duan; M.Dean; D.Glavac; F. M Richards; P. A.Crossey; M. A.Ferguson-Smith; D.Le Paslier; I.Chumakov; D.Cohen; A. C Chinault; E. R Maher; W. M Linehan; B.Zbar; M. I. Lerman. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1320, 1993.
12. Ohh M., RL Yauch, KM Lonergan, JM Whaley et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Moll Cell* 1998; 1:956-68.
13. Pause A, S Lee, KM Lonergan, RD Klausner. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal. *Procl Natl Acad Sci USA* 1998;95:993-8.
14. Richard S.; L.Croisille; J.Yvart; N.Casadeval; P.Eschwege; N.Aghakhani; P.David; A.Gaudric; P.Scigalla; O.Hermine. Paradoxical secondary polycythemia in von Hippel-Lindau patients treated with anti-vascular endothelial growth factor receptor therapy. *Blood* 99: 3851-3853, 2002.
15. Ritter MM et al. Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1035-1037.
16. Roe J.S, Kim H., Lee S.M., Kim S.T, Cho E.J, Youn H.D. p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein. *Molec.Cell* 22: 395-405;2006
17. Seizinger B. R.; G. A.Rouleau; L. J.Ozelius; A. H. Lane; G. E.Farmer; J. M.Lamiell; J.Haines; J. W.Yuen; D.Collins; D.Majoor-Krakauer; T.Bonner; C. Mathew. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332: 268-269, 1988.
18. Walther MM, R Retier, HR Keiser, PL Choyke, DVenzon; K Hurley, JR Gnarra, JC Reynolds, GM Glenn, B Zbar. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytomas gives insight into natural history of pheochromocytoma. *Journal of Urology* 1999; 162:659-664.
19. Zatyka M, F. da Silva, S,Clifford; M. Morris et al. Identification of Cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene by expression array analysis and investigation of Cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Research* 2002; 62:3803-3811.
20. Zbar B, T Kishida, F Chen, L Schmidt, ER Maher, FM Richards, PA Crossey, AR Webster et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe and Japan. *Hum Mutat* 1996;8(4):348-57

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,

ул. "Дамян Груев" №6, София 1303

e-mail: atanaska@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Atanaska Elenkova

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology

6 Damian Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria

e-mail: atanaska@yahoo.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по
ендокринология (БДЕ)

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

Адрес на редакционната колегия:

Университетска специализирана болница
за активно лечение по ендокринология, „А-
кад. Иван Пенчев“ (УСБАЛЕ)
Проф. Б. Лозанов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Editorial Board Address for Correspondence:

University, Hospital of Endocrinology
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia - Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874
145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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 помещават на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишещата машина или на компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 cm), 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 от научно научни прояви в България и в чужбина,

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).

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

ре 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; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се губят 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 фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

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.

Всеки автор на статия, трябва да бъде абониран за сп. Ендокринология (годишен абонамент 28 лева).

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:

Universit, Hospital of Endocrinology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

СЪОБЩЕНИЕ НА РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ

Съгласно решение взето на 8-ия Национален конгрес по ендокринология в Пловдив през октомври 2006 г. всеки автор на статия, представена за публикуване в списание Ендокринология, трябва да има годишен абонамент за съответната издателска година. Ако такъв не е бил направен равностойната сума (28 лева) трябва да бъде преведена по банковата сметка на списанието (за информация г-жа Габриела Георгиева).

Копие от документа за направен превод трябва да се изпрати до Редакцията колегия, на адрес:

София 1303, ул. Д. Груев 6 (за г-жа Габриела Георгиева). Сумата може да бъде изпратена на същия адрес и с пощенски запис.

При извършено плащане, Редакцията колегия се задължава да осигури на абоната всички броеве на списанието за съответната издателска година.

Горните условия са валидни за всеки съавтор на статия. В противен случай същата няма да бъде отпечатана.

Рентгенова остеодензитометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста

Михаил Боянов

Централна медицинска библиотека, Медицински университет – София, 2007, 254 стр, 70 илюстрации, 43 таблици

Предмет на тази рецензия е новата книга на д-р Михаил Боянов, която излезе неотдавна от печат. Авторът обосновава нуждата от нея с това, че след издаването на монографията му „Клинична рентгенова дензитометрия и количествен ултразвук на костите“ е станала очевидна необходимостта от ръководство, ориентирано към ежедневната практика на специалистите, занимаващи се с понижената костна плътност. Това наистина е така и в този смисъл появата на един такъв труд не е изненада, той беше очакван.

Ето някои общи данни за книгата: тя е изградена от 19 глави, 6 приложения, 23 описания на клинични случаи, тестове за проверка на познанията, речник (глосариум) на специализираните термини и резюме на английски език. Препоръчаната литература е дадена в края на всяка глава. Цитирани са източници от последните години до 2006г. вкл.

Запознаването с текста показва, че поднесената информация наистина е „up to date“, изложена е балансирано, с подчертаване на същественото и отсяване на обременяващи подробности. Отбелязани са приносите на известни автори като Genant, Roux, Canis, Blake и сътр., Neuck с Vanselow, Mazess, Glüer и др. Българските публикации по разглежданата проблематика са отразени доста пълно, на тях е посветена отделна глава. Собствените проучвания на автора са цитирани скромно и пестеливо.

Основните теми, представляващи интерес за практикуващите в тази област, са разглеждани задълбочено и аргументирано. Това се отнася

до погбора на кандидатите за остеодензитометрия чрез специални въпросници, показанията и противопоказанията, техническите принципи и апаратурата, източниците на грешки, интерпретацията на резултатите, оценката на фрактурния риск и др. Теоретичните и практически аспекти на остеодензитометрията и клиничния ултразвук на костите се обсъждат в светлината на най-новите документи и директиви на водещите научни организации в света и у нас. Основателно са поставени акценти върху контрола на качеството и радиационната безопасност.

По много въпроси като тези за добрата медицинска практика и за златните стандарти, Боянов заема реалистична позиция и препоръчва постановки и решения, които са с доказана стойност. От друга страна, базирайки се на познанията и на опита си, той посочва спорните и нерешените въпроси и се опитва да очертае някои перспективи на бъдещо развитие.

В края на всяка глава са формулирани изводи, които читателят трябва да запомни. Това е важно от дидактична гледна точка и е в съзвучие с практиката на други съвременни автори и издатели. Много ценни са и примерните тестове за проверка на знанията, от които първият е заимстван от Франция (2003) и е адаптиран от автора, а вторият е използван в рамките на учебен симпозиум на Българското дружество по ендокринология (2006).

Езикът на автора е ясен и точен, а стилът на изложението е съобразен с очакваната читателска аудитория. Илюстративният материал е от много добро качество. Много добро е и полиграфичното оформление на изданието.

Рецензираната книга представлява безспорен успех за автора. Тя е съвременен ръководство, първо по рода си у нас, което ще ползва ефективно широки кръгове от специалисти, занимаващи се с проблемите на остеопорозата и намалената костна плътност.

Проф. Любомир Дянков

ООН ПРИЗНА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ЗА СВЕТОВНА ЗАПЛАХА

На 21 декември 2006 г. общото събрание на ООН прие резолюция, която признава, че светът е заплашен от епидемично разпространяване на захарния диабет. За пръв път едно неинфекционно заболяване се определя като световна заплаха. Досега ООН е определяла като застрашаващи с епидемично разпространение СПИН, туберкулоза и маларията.

Този акт на ООН е последица от кампанията на Международната Диабетна Федерация (МДФ) – „Обединени за диабета“, в която се обръща внимание на световната общественост за проблема със стремителното увеличение на болните от захарен диабет в света, като призовава да се предприемат действия от всички правителства за неговото ограничаване. Кампанията беше подета от националните диабетни асоциации в света, които поканиха своите членове и съмишленици да изпратят по интернет подкрепата си за приемане на резолюция от ООН по този проблем. Български лекари, болни от диабет и техни близки също се включиха в кампанията. Само 6 месеца от началото на тази кампания дойде и първата победа с приемането на резолюцията от ООН. Тази резолюция ще окуражи, ще вдъхнови и ще даде сили и мотивация на болните и на медицинската общественост да настояват пред правителствата в своите страни и здравните министерства да реализират национална политика за подобряване на грижите за диабетно болните и за превенция на заболяването. Кампанията „Обединени за диабета“ формира най-голямата досега коалиция на диабетни организации от над 150 държави, заедно с научни и професионални диабетни сдружения, благотворителни фондации и др. Приемането на резолюцията стана възможно благодарение на групата Г-77 обединяваща 133 развиващи се страни и страни в преход в ООН под председателството на ЮАР, гласуваща на блок, която убеди развитите страни да я подкрепят.

Резолюцията определи Световният диабетен ден – 14 ноември – да се превърне в ден на ООН, който да се счита за такъв от 2007 година. Тя призовава всички страни, членки на ООН да честват този ден и да разработят национални програми за превенция, лечение и грижи за болните от диабет.

Захарният диабет е недооценено от властите смъртоносно заболяване, което причинява ежегодно смъртта на 4 милиона души в света. Той е причина за сърдечни атаки, мозъчен удар, слепота, бъбречна недостатъчност и ампутации. Неотдавнашният световен диабетен конгрес в Кейп Таун, ЮАР подчерта необходимостта да се вземат спешни мерки за ограничаване на разпространението на диабета в света. Новоизбраният президент на МДФ проф. Жан-Клод Мбания заяви, че разрешението на проблема е в тясното сътрудничество между правителствата, диабетната общност и гражданските организации в целия свят.

Проф. Д-р Драгомир Коев – почетен председател на
Българското сдружение по ендокринология
Проф. Д-р Лидия Коева – зам. Председател на
Българска диабетна асоциация

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ
Зам. главен редактор
Вл. ХРИСТОВ
Научен секретар
Доц. Р. КОВАЧЕВА

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV
Associate-Editor-in Chief
Vl. CHRISTOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

Институции-партньори, получаващи сп. Ендокринология Institution/Partners Receiving „Endocrinologia“

- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- British Diabetic Association, London
- Who Regional Office for Europe, Copenhagen
- Who Health Organization Library (periodicals), Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
- Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев