

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том III, кн. 3, 1998

Съдържание

Редакционна статия

Световният ден на диабета – 14 ноември 1998 г. 5

Обзори

В. Койвисто: Инсулин Lispro в лечението на диабета 7
Ф. Куманов: PADAM – оспорваната андропауза или нов синдром? 16
З. Каменов, М. Орбецова, В. Христов, М. Андреева: Късни форми на вродена надбъбречнокорова хиперплазия – същност, диагноза, лечение 26
Др. Коев: IV Европейски конгрес по ендокринология, Севиля, 9–13 май 1998 г. Основни проблеми на захарния диабет 39

Оригинални статии

Х. Бохчелян, Л. Коева: Идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало 42
М. Велков, Ив. Мендизов, Г. Дашев: Клиничен и патоморфологичен анализ на вторичните следоперативни рецидиви на някои тиреоидни заболявания 49

Хроника 56
Съобщения 57
Указания за авторите 59
Талон за абонамент 63

Journal
ENDOCRINOLOGIA



vol. III, Number 3, 1998

Contents

Editorial

World Diabetes Day – 14 november 1998 5

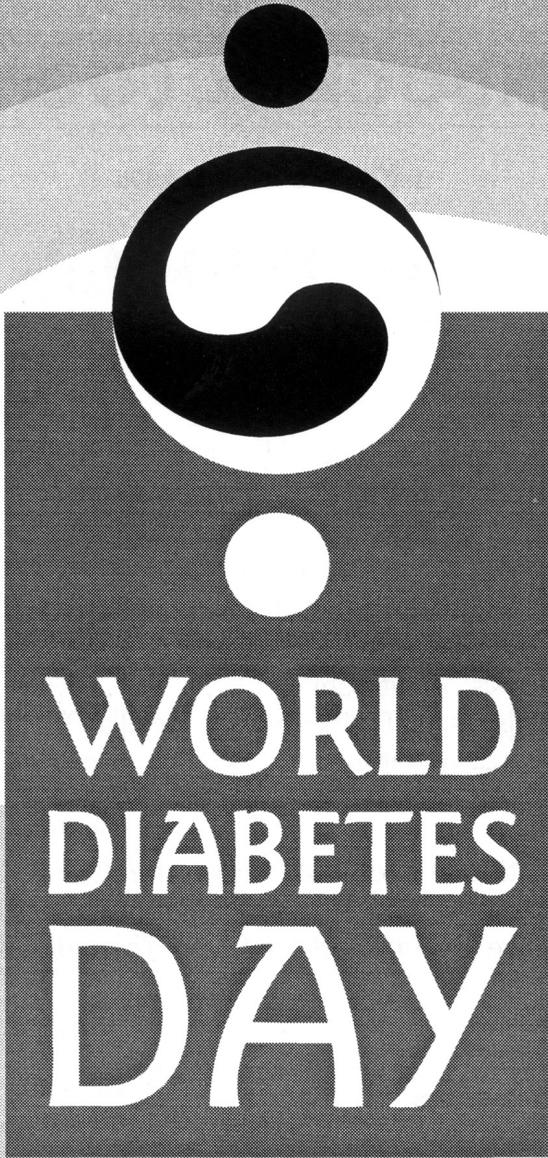
Reviews

V. Koivisto: Insulin Lispro in the Treatment of Diabetes 7
Ph.Kumanov: PADAM – The Disputed Andropause or a New Syndrome? 16
Z. Kamenov, M. Orbetzova, V. Christov, M. Andreeva: Late-onset Congenital Adrenal
Hyperplasia – Nature, Diagnosis, Treatment 26
Dr. Koev: IVth European Congress of Endocrinology, Sevilla, 9-13th May, 1998:
The Main Problems of Diabetes Mellitus 39

Original Articles

H. Bohchelian, L. Koeva: Identification of Risk Factors for Complicated Diabetic Foot . . 42
M. Velkov, Iv. Mendizov, G. Dashev: Clinical and Pathomorphological Analyses
of the Secondary Postoperative Recurrences of Some Thyroid Diseases 49

Chronicle 56
New Items 57
Instructions to Authors 59
Subscription Form 63



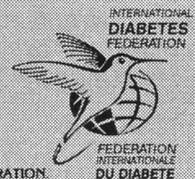
WORLD
DIABETES
DAY

1998

14 NOV



WORLD DIABETES DAY IS CO-SPONSORED BY THE WORLD HEALTH ORGANIZATION AND THE INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION.



FOR MORE INFORMATION, CONTACT YOUR LOCAL DIABETES ASSOCIATION.

Световният ден на диабета – 14 ноември 1998 г.

Световен ден на диабета бе обявен за пръв път през 1991 г. като средство да се фокусира вниманието на обществеността в целия свят върху захарния диабет и неговите усложнения. Оттогава всяка година на 14 ноември се чества Световният ден на диабета като кампания за осведомяване на обществото – какво представлява захарният диабет, какви са последиците от него и как да се преборим с това заболяване.

Темата за Световния ден на диабета през 1998 г. бе „Диабет и човешки права“. Тази тема е избрана, за да съвпадне с решението на ООН да обяви 1998 г. за година на човешките права, с което да се ознаменува 50-та годишнина от Всеобщата декларация за човешките права. Тази декларация е първата по рода си в човешката история и цели да се гарантира равенство на човешките права за всички хора от всички нации. Тази годишнина е повод да се припомнят 4 члена от декларацията, които имат особено значение за хората със захарен диабет. Те ясно илюстрират важността на осигуряването на равни права при грижите за диабетноболните.

Член 25: Право на медицински грижи. Адекватните медицински грижи са жизненоважни за диагнозата и лечението на диабета. Националната програма за борба със захарния диабет създава условия досегашните грижи на държавата и на здравните професионалисти да се разширят и да се подобрят. Болните в България са осигурени с безплатни инсулин и орални медикаменти, но не достигат възможности за лечение на усложненията на захарния диабет. Има трудности в осигуряването на навременна и системна лазеркоагулация при диабетна ретинопатия, не са развити специализирани грижи за болни с усложнено диабетно стъпало, не се извършват бъбречни трансплантации при хронична бъбречна не-

достатъчност в резултат на диабетна нефропатия и др.

Член 26: Право на образование. Болните от захарен диабет деца имат право да се обучават в училище без дискриминация поради тяхното заболяване. Понякога обаче те не срещат разбиране от страна на преподавателския състав и биват лишавани от спорт, екскурзии, лагери и други интересни занимания. Това налага да се даде необходимата информация на учителите и на училищните ръководства.

Правото на образование се отнася и до всички болни от захарен диабет – да се обучат така, че да се справят сами с болестта си. С разкриване в страната на центрове за обучение на болните от захарен диабет и за профилактика на диабетното стъпало чрез правителствената българо-датска програма и със съдействието на фармацевтичните фирми „Novo Nordisk“ и „Eli Lilly“ се даде голям тласък в обучението на болните от захарен диабет. Добрите резултати от това обучение ще се проявят в следващите години, като очакваме намаляване на острите и хроничните усложнения на диабета.

Право на образование имат и здравните професионалисти, които чрез формите на следдипломно обучение повишават своята квалификация за компетентно, съвременно и научнообосновано лечение на диабета.

Член 23: Право на труд. Болните от захарен диабет понякога са дискриминирани от работодателите, като им се отказва работа просто защото имат това заболяване. Широката обществена осведоменост за диабета и закрилата от закона трябва да помогнат болните от захарен диабет да бъдат преценявани въз основа само на тяхната квалификация и лични качества. При добри диабетни грижи болните от диабет могат да водят нормален

живот и да се трудят без физически ограничения. От друга страна, работната среда трябва да улеснява болния в самоконтрола и самолечението му. И тук се налага добра осведоменост на обществото и разбиране от страна на отговорните фактори за пълноценността на болния от захарен диабет – и като личност, и като труженик.

Член 19: Право на свобода на мненията и словото. Всеки има правото да бъде изслушан. Чрез разискване на проблемите на захарния диабет ще се разберат по-добре пътищата за тяхното решаване. Така ще се преодолеят по-лесно предразсъдъците и погрешните тези, ще се избегне дискриминацията и ще се подобрят диабетните грижи. Гласът на бол-

ните от захарен диабет и гласът на лекарите, които ги лекуват, може да се чуе чрез техните обществени организации – Българската асоциация „Диабет“ и Българското дружество по ендокринология. Немалка роля в това отношение играят и печатните издания вестник „Диабет“, списание „Доктор Д“ и списание „Ендокринология“, които са трибуна на пациентите и на специалистите ендокринолози.

И тази година Световният ден на диабета бе отбелязан по подходящ начин у нас с усещането, че е направена още една крачка по пътя на овладяването на едно сложно и опасно заболяване.

Редакционна колегия

Инсулин Lispro в лечението на гуабета*

В. Койвисто

Университетска болница, Хелзинки – Финландия

Insulin Lispro in the Treatment of Diabetes*

V. Koivisto

Department of Medicine, Helsinki University Hospital, Helsinki – Finland

Резюме

Инсулин lispro, наскоро разработен бързодействащ инсулинов аналог, е предназначен за инжектиране преди хранене. Характеризира се с бърза абсорбция и кратка продължителност на действие. Досегашните данни показват, че в сравнение с обикновения човешки инсулин оптималното приложение на инсулин lispro подобрява хипергликемията на гладно и постпрандиално. Освен това подобрява метаболитния контрол, като намалява честотата на хипогликемиите, включително тези в нощните часове, при пациенти с диабет тип 1. Сътрудничеството на болните (compliance) по отношение на инсулин lispro е по-добро, в сравнение с обикновения човешки инсулин – над 70% от пациентите предпочитат инсулин lispro. Главната причина за това е по-голямата гъвкавост при прилагането му и възможността инсулинът да се инжектира непосредствено преди хранене.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабет тип 1, инсулин lispro, хипогликемия

Abstract

Insulin lispro is a rapid acting insulin analogue, which has been recently developed particularly for mealtime therapy to be injected immediately before the meal. It has a fast absorption rate and a short duration of action. Current data indicate that as compared to human regular insulin, the optimal use of insulin lispro offers the potential to improve postprandial and long-term hyperglycemia. In addition, insulin lispro can reduce nocturnal hypoglycemia and the rate of severe hypoglycemia in type 1 diabetic patients, and improve metabolic control without an increase in the hypoglycemia rate. The patient satisfaction is greater with insulin lispro as compared to human regular insulin - over 70% of patients prefer insulin lispro. The major reason for a better satisfaction is greater flexibility, a possibility to inject the insulin immediately before the meal.

KEY WORDS: type 1 diabetes, Insulin lispro, hypoglycemia

* Част от настоящата статия е публикувана в Annals of Medicine 30:260-266, 1998
Part of this article has been previously published in the Annals of Medicine 30:260-266, 1998

Basal-bolus insulin regimen is increasingly being used in the therapy of both type 1 and type 2 diabetic patients. In this regimen, long- or intermediate acting insulin is injected once or twice daily to provide appropriate circulating insulin concentrations overnight and between the meals. Premeal bolus injections of short-acting insulin are given to prevent an excessive rise in blood glucose after the meal. Until recently, soluble human insulin has been used as a bolus insulin before the meal. When insulin solution is in vials or cartridges, insulin molecules are in polymeric, mostly hexameric form to maintain stability. When insulin is injected into subcutaneous tissue, polymers have to be dissociated into monomeric form before the absorption through the capillary membrane into circulation. Human insulin molecule has a high tendency for self association and the dissociation rate into monomeric molecules is slow at the injection site. Consequently, after subcutaneous injection the peak insulin concentration and activity, respectively, do not occur until 2 and 3 hours after the subcutaneous injection. This is far from normal physiology, where endogenous insulin secretion is stimulated immediately after blood glucose concentration begins to rise following food ingestion.

The end of insulin B-chain in the site responsible for the self association of insulin molecules. Insulin-like growth factor – I (IGF-I) molecule is 60% homologous with human insulin and it circulates in a monomeric form. One difference in the amino acid sequence between IGF-I and human insulin is at the end of B-chain. In human insulin, lysine is at B28 and proline at B29 position, in the IGF-I molecule the order is the opposite. This gave the idea to the investigators at Eli Lilly research laboratory to develop an insulin analog with a similar amino acid order at the end of insulin B-chain as IGF-I has. Consequently, an analog with lysine at B28 and proline at B29 position was developed. Insulin lispro or Humalog® was approved in 1996 by European Medicines Evaluation Agency (EMA) for European Union countries and by Food and Drug Administration (FDA) for clinical use in USA. Two review articles on insulin lispro have appeared (1,2). This review will focus on the clinical use of insulin

lispro with some background information on the pharmacokinetics.

PHARMACOKINETICS OF INSULIN LISPRO

As a consequence of the difference in the order of lysine and proline at B28 and 29 positions in insulin B-chain, insulin lispro has lesser tendency for self association and a faster absorption rate from the subcutaneous injection site and a shorter duration of action as compared to regular human insulin. After subcutaneous injection of insulin lispro, serum insulin concentrations peak two times higher and in less than one-half of the time compared with an equal dose of regular human insulin. This leads to three differences in the action profile of insulin lispro as compared to human insulin: the action begins faster, has a higher peak and it disappears faster. Thus insulin lispro has a more precise action profile at mealtime with a peak approximately 1 hour after the injection and the effect has practically vanished 3-4 hours after the injection.

When the dose of human regular insulin is increased, also the duration of action is prolonged. This is not the case with insulin lispro. By increasing the premeal dose of insulin lispro, the peak action is increased but the duration remains practically unchanged. In addition, there is less within patient variability in insulin action with insulin lispro than with human regular insulin. Human regular insulin is absorbed more slowly from the deltoid and femoral region than from the abdominal area. The absorption rate of insulin lispro is faster and consistent from each of the three injection sites (3). These data assure a more consistent time-action profile, less within patient variability and more potential sites for subcutaneous injection of insulin lispro as compared to human regular insulin. The rapid action profile of insulin lispro, which occurs simultaneously with a postprandial rise in blood glucose but not much beyond that, has three advantages. First, a fast absorption rate allows the injection immediately before the meal in contrast to the need of human insulin injection to be given 30-45 min before the meal. Second, a rapid peak action should

reduce postprandial hyperglycemia. Third, the short duration should decrease the risk of hypoglycemia between the meals and at night time due to a lesser overlapping with basal insulin.

MEALTIME CONTROL

Mealtime glycemc control was initially studied in three global multicenter trials, which included altogether nearly 4000 adult type 1 and type 2 diabetic patients and nearly 500 children and adolescents. The studies were performed either in a parallel or a cross-over manner with the duration 6 to 12 months. In order to use the optimal injection time (insulin lispro within 15 min before and human regular insulin 30-45 min before the meals), the studies were open (4-8).

Blood glucose values were determined before and one and two hours after a test meal to compare the effect of the insulin lispro and human regular insulin on postprandial glucose control. Tests were conducted at the investigator's site in the morning after an overnight fast. The postprandial rise in plasma glucose was 1.5 to 2.5 mmol/l lower during insulin lispro than

human regular insulin therapy, similarly in IDDM and in NIDDM patients (Figure 1). Lower postprandial rise in plasma glucose has been observed consistently in a number of later smaller trials – including studies with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) (9, 10).

In muslim patients the treatment of diabetes is a challenge during the fasting month of Ramadan. According to Koran, muslims are allowed to eat only before and after the sunset. These meals are larger than normal as reflected by the fact that the total energy intake is 200-300 kcal/day higher and the individuals gain weight during the Ramadan as compared with the other times of the year. If insulin lispro is used in type 2 diabetic patients during Ramadan, the postprandial rise in blood glucose is less than during the use of human regular insulin. In addition, the rate of hypoglycemic symptoms was less and the patient satisfaction was higher during insulin lispro than during human regular insulin therapy (11). These data suggest that insulin lispro is particularly appropriate to be used with large meals of high carbohydrate content. This is in keeping with the observation that if the carbohydrate content of

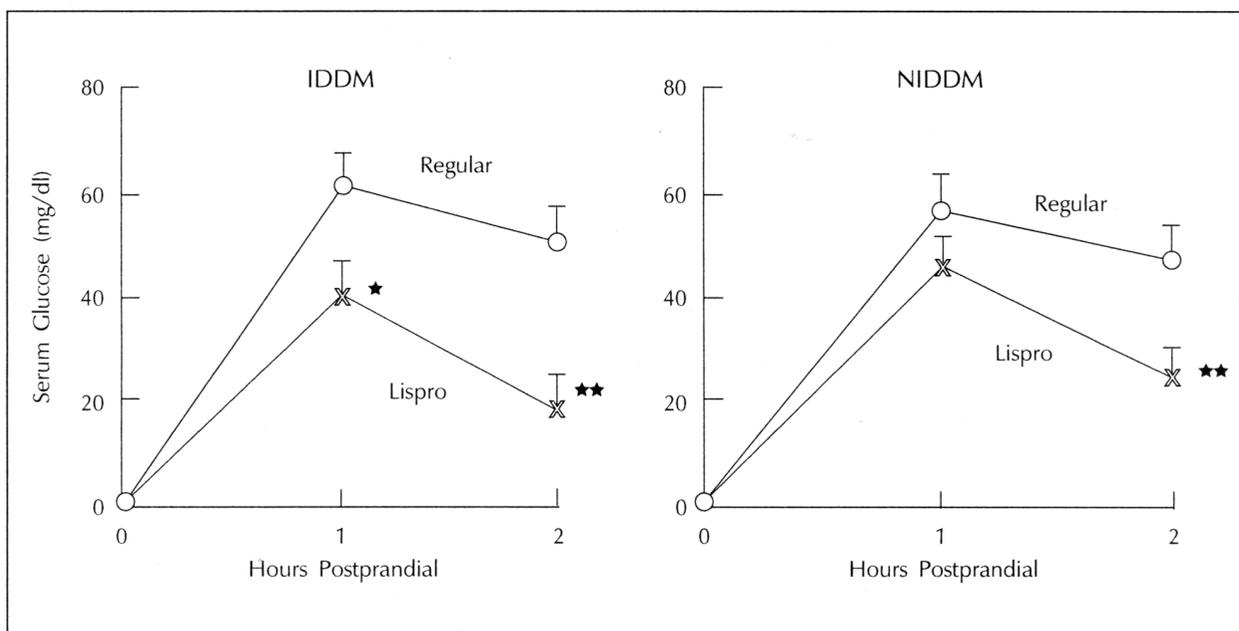


Fig. 1. Postprandial rise of serum glucose is reduced by the premeal injection of insulin lispro as compared to human regular insulin (From ref 1).

the meal is small, late postprandial hypoglycemia can be more frequent with insulin lispro than with the equal dose of human regular insulin (12). In this case the dose of insulin lispro should be reduced.

Postprandial administration of insulin lispro. Sometimes it is not clear in advance, how much an individual will eat during a meal. This can be the case e.g. during illness or with small children. To examine a possibility for a postprandial administration of insulin lispro, the subcutaneous injection of insulin lispro immediately before or 15 min after the start of the meal was compared to human insulin injection 20 min or immediately before the meal in 18 type 1 diabetic patients (13). The best postprandial control with human regular insulin was obtained, when it was injected 20 to 40 min before the meal. The best control was obtained with the injection of insulin lispro immediately before the meal. However, when insulin lispro was injected 15 min after the start of meal, the postprandial rise in plasma glucose was similar to the response, when human regular insulin was injected immediately or 20 min before the meal. These data indicate that a satisfactory postprandial control is achieved with insulin lispro even if it is injected shortly after a meal (13).

All these studies with different designs uniformly indicate that the postprandial rise in blood glucose is significantly, approximately 1-4 mmol/l lower with insulin lispro than with human regular insulin. This is the case both in type 1 and type 2 diabetic patients. In addition, even if insulin lispro is injected after the meal, the postprandial glycemia is well controlled.

INCIDENTAL HYPERGLYCEMIA

Incidental hyperglycemia may occur between meals due to dietary errors or other reasons, which often remain unknown. Hyperglycemia can be detected by glucose self-monitoring. In some patients incidental hyperglycemia may also be symptomatic. Patients on multiple injection therapy often wish to correct incidental hyperglycemia by taking a small addi-

tional dose (2-4 U) of short acting insulin. As compared to human regular insulin, due to its rapid action insulin lispro is more effective in correcting incidental hyperglycemia (14). In addition, the rapid action of a short acting insulin analogue may be advantageous in the treatment of hyperglycaemia during acute illness (sick day) in type 1 diabetic patients (15).

LONG-TERM CONTROL

In multicenter trials, where type 1 or type 2 diabetic patients were transferred from human regular insulin to insulin lispro without any adjustment of basal insulin dose, long-term control as reflected by HbA_{1c} level remained unchanged (5-8). The advantage of a better postprandial control with short acting analogue was probably counterbalanced by the rise in blood glucose before the next meal or in the morning (16). However, several recent studies indicate that with the appropriate adjustment of basal insulin doses, HbA_{1c} level is lower with insulin lispro as compared to human regular insulin.

In a multiple injection therapy study in 66 IDDM patients, HbA_{1c} level decreased from 8.8% to 8.0%, when the patients were transferred from human regular insulin to insulin lispro and the basal insulin regimen was optimized (17). A part of this improvement is probably a study effect. However, when the patients thereafter were randomized either to continue with insulin lispro or to transfer back to human regular insulin, HbA_{1c} slightly increased in the human insulin group and continued to improve in insulin lispro group. At endpoint, HbA_{1c} level in the insulin lispro group was 0.34% point better than in the regular insulin group (18). These two studies suggest that with the optimal basal insulin therapy, the postprandial improvement in glycemia during insulin lispro therapy results in 0.3-0.4% point better HbA_{1c} levels as compared to the use of human regular insulin. Thus, the improvement in long-term control by insulin lispro is similar during CSII or multiple injection therapy, when the basal insulin regimen is optimized. When type 1 diabetic patients are transferred from human regular insulin to insulin lispro, the improvement of HbA_{1c} has been

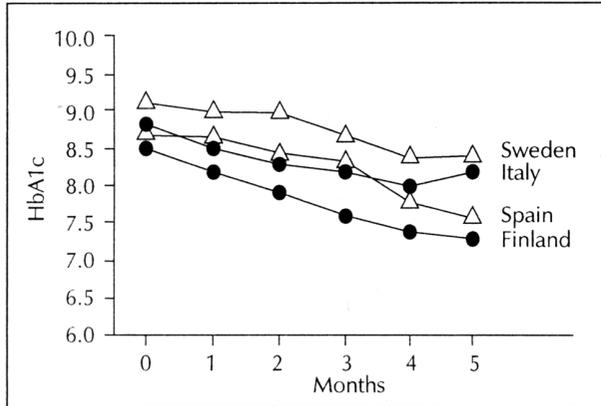


Fig. 2. The optimal combination of insulin lispro and basal insulin decreases HbA_{1c} in patients with type 1 diabetes. Based on data in reference 17.

associated with a 10-15% increase in the basal insulin dose and a small decrease in the dose of premeal insulin.

A majority of patients are injecting basal NPH insulin twice daily (morning and bedtime), during insulin lispro therapy (17,18). However, in a double blind study in 178 type 1 diabetic patients, only 21% using NPH and 25% using ultralente insulin injected basal insulin twice daily, the rest were taking only one injection at bedtime (19). With that regimen, HbA_{1c} declined similarly by 0.5-0.6% point during both NPH and Ultralente therapies. In clinical therapy insulin lispro can be mixed before the injection in the same syringe with NPH or with Ultralente without any changes in the pharmacokinetics of the short acting component (20).

In type 2 diabetic patients poorly controlled with sulfonylurea alone, the addition of insulin lispro (0.08-0.15 U/kg) before each meal improved both fasting and postprandial glucose and HbA_{1c} level decreased from 9.0% to 7.1% during a 4 month study period (21). The comparator in this study was sulfonylurea rather than human insulin. Thus the results do not tell, to what extent insulin lispro would be better than human regular insulin. However, the data indicate that the addition of insulin lispro to the therapeutic regimen on type 2 diabetic patients can improve glycaemic control.

Continuous subcutaneous insulin infusion therapy (CSII) provides a model, where one can

estimate the influence of a better postprandial control on HbA_{1c} in the face of equal basal insulin delivery and similar premeal and nocturnal glucose concentrations. Two large randomized studies using CSII and comparing insulin lispro and human regular insulin in type 1 diabetic patients have been published so far, one double blind (9), one open (10). In these studies postprandial rise in blood glucose has been 1-2 mmol/l less with insulin lispro. This improvement in postprandial glycemia has resulted in 0.3 – 0.5% point better HbA_{1c} levels in the insulin lispro group (9,10). This improvement was observed without any increase in hypoglycemia; if anything, the hypoglycemia rate was lower during insulin lispro than human insulin therapy (9). There has been some concern that an accidental interruption of continuous subcutaneous infusion of insulin in CSII treated patients would result in a more rapid decompensation if insulin analogue rather than human insulin is used in the pump. This is not the case, at least if the interruption occurs at night time (15). The rise in plasma glucose and ketone bodies was similar after the interruption of insulin lispro and human regular insulin infusion. In both long-term studies with CSII the basal insulin infusion rate was similar during insulin lispro and human insulin therapy. The premeal bolus was either similar (9) or slightly less (10) with insulin lispro. These data indicate that with the appropriate basal insulin delivery not only postprandial but also long-term control can be improved without any increase in hypoglycaemia rate with the use of a short acting insulin analogue.

Analysis of DCCT data indicate that a 10% improvement in HbA_{1c} at the level of 8% (from 8.0 to 7.2% or a 0.8 % point decline) reduces the relative risk of microvascular complications from 25 to 53% depending on the complication (22). Thus, we can speculate that the improvement in HbA_{1c} obtained with insulin lispro as compared to human insulin can reduce the relative risk of long-term complications by 15% to 25%.

HYPOGLYCEMIA

Mild hypoglycemia. In type 1 diabetic patients the hypoglycemia rate has in some, but

not in all studies been fewer during the insulin lispro than human regular insulin treatment (5,6). In a large study with over 1000 type 1 diabetic patients the rate of hypoglycemia was 12% less during treatment with insulin lispro. The largest relative difference was observed at night. The difference in the frequency of hypoglycemia was independent of changes in the HbA_{1c} and of the type and number of basal insulin injections (5). Regarding the autonomic response to hypoglycemia, glycemic threshold, symptom profile, physiological responses, and counterregulatory responses between insulin lispro and human insulin are similar in type 1 diabetic patients (23, 24). If the meal has a high fat, low carbohydrate content, there is a greater possibility for early postprandial hypoglycemia with insulin lispro than with human regular insulin (25). With such meals a the dose of insulin lispro should be smaller than with human insulin.

In type 2 patients the hypoglycemia rate has been approximately one third of that seen in type 1 diabetic patients. The mean hypoglycemia rate has in some studies with type 2 diabetic patients been slightly less in the insulin lispro than human regular insulin group. The difference has occurred particularly at nighttime (from midnight to 6 a.m) (4, 5).

Severe hypoglycemia. There was a consistent reduction in severe hypoglycemic episodes (defined as coma or requiring glucagon or intravenous glucose) during insulin lispro in the global studies, although this was not statistically significant in any of the individual studies. A cumulative meta-analysis of severe hypoglycemias was done in all 8 large trials (6-12 months duration, 5 cross-over trials) including 2576 type 1 diabetic patients. Among them 2327 patients were using insulin lispro and 2339 patients human regular insulin (26). At least one severe hypoglycemic episode occurred during insulin lispro therapy in 72 (3.1%) patients, and during human regular insulin therapy in 102 (4.4%) patients ($p=0.024$). This meta-analysis indicates two things. First, the rate of severe hypoglycemias is rare in type 1 diabetic patients. Second, this rate can be further reduced (by 30%) with insulin lispro. If the definition of severe hypoglycemia is extended to include

conditions requiring external help, an individual study with 199 type 1 diabetic patients have demonstrated fewer severe hypoglycemias with insulin lispro than with human insulin (27). In type 2 diabetic patients the incidence of severe hypoglycemia is very rare and therefore no meta-analysis has been done in this group.

LIPID AND LIPOPROTEIN METABOLISM

No differences have been observed in serum lipid and lipoprotein concentrations in insulin lispro and human regular insulin treated type 1 and type 2 patients. These measurements have been done in large multicenter trials as well as in a number of smaller studies. In type 2 diabetic patients poorly controlled with sulfonylurea alone, the improvement in glycemic control by insulin lispro was associated with a significant decrease in serum triglyceride level and an increase in HDL-cholesterol concentration (21).

PHYSICAL EXERCISE

Circulating serum insulin concentration is a major determinant of blood glucose response to exercise. Hyperinsulinemia during exercise further enhances glucose uptake by the contracting muscle and prevents the appropriate rise in hepatic glucose production to meet the needs of the exercising muscle. This results in hypoglycemia. Due to different pharmacokinetics and peak action times of insulin lispro and human regular insulin, blood glucose response to exercise is different depending on which insulin is being used and the time interval between insulin injection and exercise. If exercise is performed soon (1-2 hrs) after the injection of short-acting insulin, plasma insulin concentration during insulin lispro therapy is higher and the fall in blood glucose greater than during human insulin treatment (28). If the patient wishes to exercise soon after insulin lispro injection, he/she should reduce the premeal injection dose by 20-30%.

If exercise is performed later (3 hours or more) after the premeal insulin injection, plasma insulin concentration during insulin lispro

therapy is lower and the fall in plasma glucose is less than during human regular insulin therapy (28). Since exercise is usually done later rather than soon after a meal, lispro insulin should be more suitable than human regular insulin for exercising type 1 diabetic patients. Moreover, due to a more narrow and predictable action profile of insulin lispro, the adjustments of the dose before exercise should be easier to do with insulin lispro.

NEED FOR SNACKS

Due to a shorter duration of action, the need for snacks between meals should be less with insulin lispro than with human regular insulin. In retrospective interviews over 40% of type 1 diabetic patients have told they have used less snacks during insulin lispro than during human insulin therapy (29). Prospective studies on this topic are scanty. In a study with 141 type 1 diabetic patients in Finland, patients were advised to transfer at least 50% of their snack calories to main meals during insulin lispro therapy. Those, who followed the instructions (n=67), decreased their HbA_{1c} from 7.91% to 7.66%. In a subgroup of less well control patients the decline of HbA_{1c} was from 8.49% to 8.13% (29). These improvements in control were associated with a significant decline in hypoglycemia rate. These data suggest that the use of insulin lispro allows patients to reduce snacks between the meals. This may even improve the control and the risk for hypoglycemia.

LISPRO IN INSULIN ALLERGY AND EXTREME INSULIN RESISTANCE

In large trials the immunogenicity or the concentration of insulin antibodies during insulin lispro and human insulin therapy has been similar both in type 1 and type 2 diabetic patients. This is the case in patients previously treated with insulin or in patients naive to insulin (30). Three patients have been recently described, in whom allergy to human insulin or severe insulin resistance caused by insulin antibodies was ameliorated by continuous subcutaneous insulin lispro infusion therapy (31-33). The

first patient developed severe insulin resistance 3 years after the diagnosis of type 1 diabetes. His insulin dose increased to 300 U/d, plasma total insulin concentration was over 23000 mU/l and insulin antibody level was high (8057 nU/ml, liquid phase radioimmunoassay). Yet the control was poor with HbA_{1c} 12.6%. Different human insulin preparations from different manufacturers were given with injections or with the pump, and high dose steroids were tried, both therapies with no help. Plasmapheresis reduced insulin antibody levels only transiently. The patient was then transferred to insulin lispro, which was the only insulin and was delivered via a pump. There was a dramatic decline in insulin dose and insulin antibody levels and an improvement in the control. After 2 years on CSII with insulin lispro, he has a normal insulin dose (0.6 U/kg) and a good glycemic control (HbA_{1c} 7.4%) (31). A woman developed a severe insulin resistance after 9 years of type 1 diabetes. Her insulin dose increased to 235 U/d and control deteriorated (HbA_{1c} 14.2%). When the patient was transferred to CSII with insulin lispro, her insulin dose fell by 53%, HbA_{1c} decreased to 10.9% and weight decreased from 76.0 kg to 67.8 kg. This patient has been treated for more than 3 years with insulin lispro delivered on CSII at a dose of 1.5 U/kg (32). In a third patient generalized allergy to human insulin was successfully treated with insulin lispro (33).

These patients are rare and it is not known what caused their insulin resistance or allergy to human insulin after several years of diabetes, and why it was so dramatically ameliorated with insulin lispro as the only insulin therapy. However, insulin lispro on CSII can be considered as a therapeutic alternative in patients with extreme insulin resistance due to high levels of insulin antibodies or in rare patients with allergy to human insulin.

ADVERSE EVENTS

In the large multicenter trials or in later smaller studies there have been no differences in type and frequency of adverse events between insulin lispro and human regular insulin treatments. Congenital abnormalities have been reported in two babies born to mothers treated

with insulin lispro throughout the pregnancy (34). This does not prove any causal relationship, and the risk of major fetal malformations is from 5 to 17% in infants of women with diabetes. In animal studies there is no evidence that insulin lispro would increase a risk for fetal malformations. Prospective human clinical studies on the use of insulin lispro during pregnancy are not yet available.

PATIENT PREFERENCE

The large studies have been completed by over 90 % of the patients with no difference in the discontinuations between the two treatment groups. When the patients were offered a possibility to continue insulin lispro after the end of trials, more than 70% of patients have preferred to continue with insulin lispro. When the treatment satisfaction was specifically addressed in 468 type 1 diabetic patients, both treatment satisfaction scores and treatment flexibility scores were significantly higher for insulin lispro than for human regular insulin (35).

The major reason for the preference is convenience: the injection time immediately before the meal.

TRANSFER GUIDELINES

According to the data from global multicenter trials, if type 1 or type 2 diabetic are transferred from human regular insulin to insulin lispro without any changes in insulin doses or diet, postprandial glycemia and treatment satisfaction is improved and hypoglycemia rate slightly decreased with no change in HbA_{1c} (4-7). However, if the goal is to improve HbA_{1c}, a majority of type 1 diabetic patients would require an adjustment of their basal insulin regimen. This may include the use of twice daily basal insulin (morning or lunch and at bedtime), a slight increase in basal insulin dose and a reduction in premeal dose. In addition, dietary changes with a transfer of snack calories to main meals can be done. For the optimal response, the dose adjustments should be done individually based on glucose self monitoring.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
2. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:176-183.
3. Ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JHH, Kurtz D. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996;19:1437-1440.
4. Anderson JH Jr., Brunelle R, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R, and the Multicenter Insulin Lispro Study Group. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using insulin analogue. *Clin. Therap.* 1997;19:62-72.
5. Anderson JH Jr., Brunelle R, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R and the Multicenter Insulin Lispro Study Group: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment. *Diabetes* 1997;46:265-270.
6. Pfützner A, Küstner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann M, Haslbeck M, Schatz H, Beyer J on behalf of the German Insulin Lispro/IDDM

Study Group. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104:25-30, 1996.

7. Anderson JH, Jr., Brunelle R, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Insulin analogue improves mealtime treatment of NIDDM patients. *Arch. Int. Med.* 1997;157:1249-1255.

8. Holcombe J, Zalani S, Arora V. Comparative study of insulin lispro and regular human insulin in 481 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 1):A344.

9. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind cross-over study. *Diabetes* 1997; 46:440-443.

10. Melki V, Renard E, Lassman-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Bringer J, Belican P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augende-Ferrante B, Rauber J-P, 1998 Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 21:977-982

11. DeVerga V, Ristic S, and the Ramadan Study Group. Insulin lispro therapy during ramadan fasting. *Diabetes* 47(Suppl 1):A105, 1998.

12. Burge MR, Castillo KR, Schade DS. Meal composition is a determinant of lispro induced hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:152-155.

13. Scherthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Birkett M. Postprandial use of insulin lispro: a new therapeutic option in the treatment of type 1 diabetic patients? *Diabetologia* 1996; 39 (Suppl 1): A24.
14. Holleman F, van den Brand JJG, Hoven RARA, van der Linden JM, van der Tweel I, Hoekstra JBT, Erkelens DW. Comparison of Lys B28, ProB29-human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19:1426-1429.
15. Attial N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV, (1998) Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 21:817-821
16. Ahmed ABE, Home PD (1998). The effect of insulin analog lispro on nighttime blood glucose control in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21:32-37.
17. Ebeling P, Jansson P-A, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM: importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997; 20:1287-1289.
18. Ebeling P, Jansson P-A, Smith U, Conget I, Coves MJ, Gomis R, Lalli C, Bolli GA, Koivisto VA. Optimal combination of insulin lispro and basal insulin improves glycemic control in IDDM. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 1): A351.
19. Zinman B, Ross S, Campos R, Strack T, the Canadian Lispro Study Group. A double blind randomized controlled trial comparing NPH and Ultralente as basal insulin replacement with lispro insulin. *Diabetes* 1997 (Suppl 1):43A.
20. Bastyr EJ III, Holcombe J, Anderson JH, Clore JN. Mixing insulin lispro with ultralente insulin. *Diabetes Care* 1997;20:1047-1048.
21. Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1539-1542.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289-1298.
23. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Kassi G, Modarelli E, DiVincenzo A, Epifano L, Ciofetta M, Pampanelli S, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:713-720.
24. McCrimmon RJ, Frier BM. Symptomatic and physiological responses to hypoglycaemia induced by human soluble insulin and the insulin analogue lispro human insulin. *Diabet. Med.* 1997;14:929-936.
25. Burge MR, Castillo KR, Schade DS Meal composition is a determinant of lispro induced hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:152-155.
26. Brunelle RL, Llewelyn J, Vignati L, Anderson J, Koivisto VA. Humalog reduces the incidence of severe hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 1): A352.
27. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH, The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:1827-1832.
28. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995;38:106-111.
29. Rönnemaa T, Viikari J. Reduction of snacks when switching IDDM patients from regular insulin to lispro insulin. *Diabetologia* 1997;40 (Suppl 1):A350.
30. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys(B28), Pro(B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996;45:1750-1754.
31. Lahtela JT, Knip M, Paul R, Anttonen J, Salmi J. Severe insulin antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1997; 20:71-73.
32. Henrichs HR, Unger H, Trautmann ME, Pfüter A. Severe insulin resistance treated with insulin lispro. *Lancet* 1996; 348:1248.
33. Kumar D. Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care* 1997; 20:1357-1359.
34. Diamond D, Kormas N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337:1009 (letter).
35. Kotsano JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, Marrero D, Mathias S, Patrick D, Zalani S, Anderson J. Health-related quality of life results from multinational clinical trials of insulin lispro. *Diabetes Care* 1997; 20:948-958.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Veikko A. Koivisto, M.D.
Helsinki University Hospital,
Department of Medicine
Haartmaninkatu 4, 00029 HYKS, Finland
E-mail: veikko.koivisto@hyks.mailnet.fi

PADAM – оспорваната андропауза или нов синдром?

Ф. Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ – София

PADAM – the Disputed Andropause or a New Syndrome?

Ph. Kumanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Репродуктивната способност на мъжете, за разлика от жените, не се прекратява рязко в определен период от живота. С възрастта постепенно отслабва андрогенната секреция и настъпва известно влошаване на сперматогенезата. Ето защо не може да се приеме, че съществува андропауза. За промяната, която настъпва у мъжете след младата репродуктивна възраст, сега се използва терминът PADAM (частичен андрогенен недостиг у стареещия мъж). Едно от най-важните отклонения, които зачестяват тогава, е еректилната дисфункция. Свързаните със стареенето хронични заболявания, употребата или злоупотребата с различни лекарствени средства, а също материално-битови и психични фактори оказват влияние върху мъжката сексуалност. Рисковете, специално за сърдечно-съдовата система и простатата, както и ползата от заместителното лечение с тестостерон на възрастни мъже ще бъдат преценени в близко бъдеще, след като се получат резултатите от контролирани, проспективни изследвания.

Abstract

Unlike in women there is no abrupt end of the reproductive capacity of men. Rather a progressive decline of androgen production and some decrease of spermatogenic function are observed with ageing. Therefore, the andropause does not exist. Partial androgen deficiency of the ageing male (PADAM) seems to be a more appropriate term for the period following young reproductive age.

One of the most important complaints associated with ageing is the erectile dysfunction, but age-related chronic diseases, the use or the abuse of various medicines, as well as socioeconomical and physiological factors have a considerable influence on the sexual functioning.

Risks, especially for the prostate gland and cardiovascular system, and benefits of testosterone supplementation in older males should be clarified in the near future after the careful interpretation of the results from controlled prospective studies.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: андропауза, PADAM, общ тестостерон, ерекtilна дисфункция, стареене.

Още от древни времена се предполага, че тестисите поддържат организма бодър, пълен с живот и сили. В края на миналия и в началото на сегашния век, преди откриването на андрогените, се извършват предизвикателни опити за подмладяване (8). През юни 1889 г. прочутият френски физиолог и невролог Brown-Sequard известява, че си е инжектирал воден екстракт от кучешки семенници. Последниците, макар и временни, надминали най-оптимистичните очаквания. Неслучайно се приема, че събитието бележи началото на ендокринологията. Поражда се и идеята за лечебно прилагане на екстракти от органи и в следващите десетилетия животинските щитовидни жлези и инсулин навлизат в клиничната практика. Малко по-късно Eugen Steinach забелязва, че лигирането на тестикуларните съдове предизвиква атрофия на герминалния епител, но същевременно води до хипертрофия на лайдиговите клетки, и допуска, че подобна намеса може да засили отделянето на хормони. Предполага се, без разбира се да има сигурни данни, че тогава над 100 професори от Виенския университет, между тях и Sigmund Freud, са се подложили на тази операция с надеждата да се подмладят. С такава цел по същото време Сергей Аврамович Воронов присажда тестиси от шимпанзета на хора.

Стареенето е нормален физиологичен процес, в хода на който дейността на органите отслабва постепенно. Причините и точният механизъм не са разкрити (16). Половата система не остава пощадена.

Някои автори твърдят, че обемът на тестисите общо взето се запазва с възрастта (15). Според други паренхимът на гонадите и броят на лайдиговите клетки намаляват у мъжете, след като навършат 50 години (19). Не е ясно дали хистологичните изменения в тестисите настъпват в резултат само на стареенето, или поради определени заболявания.

Нивата на андрогените намаляват постепенно у здравите мъже (10, 11, 15, 18), ма-

KEY WORDS: andropause, PADAM, total testosterone, erectile dysfunction, ageing.

кар че концентрацията на общия тестостерон, най-важния мъжки полов хормон, остава относително стабилна докъм 55-годишна възраст (24). Когато се обсъжда влиянието на стареенето върху мъжете, не може да не се спомене за Масачузетското изследване (MMAS) (10) – най-мощното засега в тази насока (4, 8). Резултатите от това трансверзално проучване върху мъже на възраст между 40 и 70 години показват, че концентрациите на свободния, биологичноактивен тестостерон се понижават с 1,2% годишно, свързващият половите хормони глобулин (протеинът – преносител на около 60% от тестостерона в кръвообращението) се повишава с 1,2%, а серумните нива на общия тестостерон намаляват с 0,4% годишно. Причината за увеличаването на капацитета на свързващия половите хормони глобулин не е известна; значение се отдава на понижаването с възрастта на растежния хормон и на инсулиноподобния растежен фактор I (22, 24). Интересно е, че концентрациите на андрогените са по-ниски у мъже със затлъстяване (8, 10, 21).

Следователно тестостеронът намалява постепенно с годините. Макар и статистически значима, промяната е сравнително малка като абсолютна величина. От друга страна, големи са различията между индивидуалните стойности на серумния тестостерон, получени при мъже от всички възрастови групи (8). Само лонгитудиналното проследяване на едни и същи лица може да открие темповете на намаляването и да обективизира до каква степен се понижават андрогените с възрастта. Въпреки че намаляват с годините, нивата на тестостерона у повечето от стареещите остават с нормални стойности (8, 16, 20). Само у 35% от изследвани мъже над 80 години, които са били общо взето здрави, концентрациите на серумния тестостерон са се оказали под долната граница на нормата за млади мъже (22).

Изглежда стареенето се съпровожда с отклонения в трите звена на хипоталамо-хипо-

физо-гонадна ос (8, 13, 19). Приема се, че първична е промяната в тестисите (8, 11, 21, 22). Намалява не само броят на лайдиговите клетки, но и отговорът им след стимулиране с човешки хорионгонадотропин (16, 19, 21). Наскоро бе изказано предположението, че кислородните свободни радикали, които се получават при стероидогенезата и се натрупват с възрастта, са отговорни за увреждането на лайдиговите клетки, и по-специално – на ензимите на стероидосинтезата (25). Серумното ниво на лутеинизиращия хормон (ЛХ) се повишава в отговор на намаляването на андрогенната секреция (8, 13, 22). Пулсовата амплитуда на гонадотропина обаче намалява (8, 11, 19, 22). Понижава се и биоактивният ЛХ (19). Способността на гонадотропните клетки в хипофизата да реагират при стимулиране със съответния рилизинг хормон не се изменя с годините (22, 23).

Не подлежи на съмнение, че стареенето се отразява както върху секрецията, така и на достъпа до тъканите на биологичноактивните андрогени. Преценката обаче трябва да бъде цялостна, като не се отделя внимание само на продукцията и пренасянето с кръвта на хормоните, но се отчита и възприемчивост-

та на клетките към тях. Чувствителността на прицелните тъкани към андрогените намалява с годините може би поради отслабване на афинитета и/или оредяване на рецепторите или в резултат на разстройване на следрецепторните механизми (8). С други думи, необходимо е да се разграничат две явления – понижаването на андрогените в кръвообращението, което лесно се установява, но понякога грешно се тълкува, и промяната с годините в сложните взаимоотношения между хормоните и органите, която засега трудно се определя, защото зависи не само от стареенето, но и от големите различия в реактивността на тъканите (13).

С възрастта намаляват не само тестикулярните андрогени. Нивата на дехидроепиандростерона и на дехидроепиандростерон сулфата в серума стигат до най-високи стойности между 20 и 25 години (16) и след това непрекъснато се понижават (5, 13, 24). Стареенето не оказва влияние върху концентрациите на всички хормони (таблица 1).

Основната разлика между мъжете и жените се свежда до гонадите. По отношение на останалите жлези с вътрешна секреция общо взето промените са еднакви.

Неколкогодишният преходен период от

Таблица 1. Промени с възрастта на серумните нива на хормоните у мъжете (по 16, 19, 24)

Table 1. Changes with aging of serum hormone levels in men (16, 19, 24)

Хормони/Hormones	Промени/Changes
Общ тестостерон/total testosterone	↓
Свободен тестостерон/free testosterone	↓
Андростендион/androstenedione	↓
Дихидротестостерон/dihydrotestosterone	↔
Свързващ половите хормони глобулин/sex hormone-binding globulin	↑
Естрадиол/estradiol	↔
Естрон/estrone	↔
Лутеинизиращ хормон/luteinizing hormone	↑
Фоликулостимулиращ хормон/follicle-stimulating hormone	↑
Пролактин/prolactin	↔ или ↑
Растежен хормон/growth hormone	↓
Тиреостимулиращ хормон/thyroid-stimulating hormone	↑
Трийодтиронин/triiodothyronine	↓
Тироксин/thyroxine	↔ или ↓
Дехидроепиандростерон/dehydroepiandrosterone	↓
Дехидроепиандростерон сулфат/dehydroepiandrosterone sulfate	↓
Кортизол/cortisol	↔
Мелатонин/melatonin	↓

полова зрялост до отпадане на яйчниковите функции се нарича климактериум. На старогръцки κλιμαξ освен стълба означава още и поставяне на крак, за да се спъне противникът (1). Около времето на последната менструация – менопаузата, отделянето на яйцеклетки спира и се прекратява цикличната секреция от яйчниците на естрадиола и прогестерона (19).

При мъжете не настъпва подобен физиологичен поврат (8, 19). Нивото на андрогените в кръвта намалява постепенно с възрастта, но секрецията им от тестисите не се преустановява. Следователно настъпва само частичен недостиг на мъжки полови стероиди. Хормоналното преустройство у мъжете пред прага на старостта не е така рязко, както при жените около менопаузата.

Що се отнася до екзокринната функция на тестисите, с годините намаляват денонощната продукция и особено подвижността на сперматозоидите (15, 19). Още не е ясно дали това се дължи на измененията в отделянето на андрогените, или има и други причини (16). Резервите на сперматогенезата обаче са големи и оплодителната способност може да се запази дори у много възрастни (15, 19, 22). Примери са Пабло Пикасо, Чарли Чаплин, Антъни Куин (16).

През 1939 г. за пръв път е употребено съчетанието „мъжки климактериум“ за група симптоми, появяващи се у мъже, след като навършат 50 години (8). По-често се използва „андропауза“, от старогръцките думи ανηρ, ανδροξ – мъж, и παύσωλη – прекъсване, край (1), а в популярната литература – „пенопауза“. Според някои „андропауза“ е не съвсем ясно обособен синдром от физически, сексуални и емоционални симптоми, възникващ при стареене от сложното взаимодействие между хормонални, психически, физически и социални фактори (19). Определението е твърде общо, не посочва пряко промените, нито предизвикващите ги причини. „Пауза“ не настъпва както в секрецията на андрогените, така и в семеобразуването. Въпреки появата на някои климактероподобни оплаквания при мъжете не се наблюдава климактериум в прекия смисъл на думата (22, 23). Стареенето предизвиква не „препъване“

на тестикуларните функции, а постепенното им отслабване, както на всеки друг физиологичен процес. Докато жените губят способност за възпроизводство, андрогенната секреция и сперматогенезата не прекъсват, не рухват с възрастта. Въпреки доказаното намаление на тестостерона не всички стареещи мъже стават хипогонадни в клинично значима, изразена степен (8, 20).

Особеностите във физиологията на мъжа налагат да се употребява термин, който не предизвиква асоциации с менопаузата. През 1994 г. е предложен „частичен андрогенен недостиг у стареещия мъж“ с акронима PADAM (съкращение от първите букви на съответните английски думи) (8), а през 1998 г. – „андропения“ (2), от πενια (старогръцки) – оскъдица, недостиг, нужда (1). PADAM отразява лабораторно доловимите промени – намаляването на андрогените, и не заостря вниманието към клиничните признаци. Засега обаче PADAM се налага в научната книжнина (13).

Основните прояви по органи и тъкани са систематизирани в таблица 2.

Двата пола не се различават съществено по отношение на честотата на костни счупвания (9). Сега в САЩ са засегнати от остеопороза между 5 и 8 милиона мъже (13). Изследванията показват, че андрогените и особено образуваните от тях естрогени играят съществена роля за поддържане на костната минерална плътност (9).

Безспорно най-много тревоги буди ограничаването на възможностите за водене на пълноценен полов живот. Ерекцията е ключовото, но и най-ранимото звено на мъжката сексуалност. През 1993 г. е постигнато съгласие (NIH Consensus Conference) с еректилна дисфункция (ЕД) да се нарича отклонението, при което е невъзможно постигането и/или поддържането на ерекция, позволяваща да се извърши задоволително полово сношение, а импотенция да се запази като обобщаващ термин за отслабване на мъжката сексуалност (4). Така ЕД е само една от проявите на импотенцията.

Проблемът, пред който се изправят много от мъжете на средна и в напреднала възраст, е противоречието между общо взето запазеното либидо и затруднението при осъ-

Таблица 2. Прояви на PADAM
Table 2. Manifestations of PADAM

Системи или тъкани/ <i>Systems or tissues</i>	Симптоми/ <i>Symptoms</i>
1. Централна нервна система/ Central nervous system	раздразнителност/ <i>nervousness</i> бърза промяна в настроението/ <i>mood disturbances</i> психични депресии/ <i>psychic depressions</i> затруднение в съсредоточаването/ <i>inability to concentrate</i> отслабване на паметта/ <i>impaired memory</i> безсъние/ <i>insomnia</i> бързо настъпваща умора/ <i>easily fatigued</i>
2. Автономна нервна система/ Autonomic nervous system	вазомоторна нестабилност (горещи вълни)/ <i>vasomotor instability (hot flushes)</i> периодично изпотяване/ <i>periodic sweating</i> палпитации/ <i>palpitatio cordis</i>
3. Опорно-двигателен апарат/ Locomotor system	загуба на мускулна маса и сила/ <i>reduced muscle mass and strength</i> остеопороза/ <i>osteoporosis</i>
4. Пикочно-полова система/ Genitourinary tract	нарушения на ерекцията/ <i>erectile disfunctions</i> доброкачествена простатна хипертрофия/ <i>benign prostatic hypertrophy</i>
5. Кръвотворна система/ Hematogenic system	анемия/ <i>anemia</i>
6. Мастна тъкан/ <i>Adipose tissue</i>	повишена склонност към затлъстяване, натрупване на висцерална мазнина/ <i>increased tendency towards obesity, especially visceral fat depot</i>

ществяване на качествени ерекции. Шекспир с недостижимата всеобхватност на погледа си не е оставил без внимание тази особеност. Един от героите в „Крал Хенри IV“ възкликва: „Не е ли чудно, че искането надживява с токоз години можемето?“ (17).

Първият опит да се определи разпространението на ЕД сред населението е предприет между 1938 и 1940 г. в САЩ (4). Резултатите показват, че нарушенията на ерекцията са свързани с възрастта – сред 40-годишните мъжете с ЕД са били 1,9%, а между 75-годишните – 55%. От включените в споменатото вече Масачузетско проучване (MMAS) 1290 мъже между 40 и 70 години 52% са признали определени нарушения на ерекцията (7). В посочения възрастов интервал вероятността за пълна ЕД се утроява (от 5,1 на 15%), а за умерената се удвоява (от 17 на 34%). Ако данните се отнесат към цялото население на САЩ през 1990 г., трябва да се приеме, че тогава от ЕД са били засегнати 18 милиона американци на възраст между 40 и

70 години (7). Без съмнение нарушението е от първостепенно значение за здравеопазването. В САЩ само през 1985 г. разходите за третиране на такива болни са достигнали 146 милиона долара (7).

Единственото засега изследване върху заболяемостта от ЕД също показва, че тя е свързана с възрастта (4).

Андрогените, при положение че остават в нормални граници, нямат съществено значение за ЕД у възрастните (7, 8, 16, 19). Качествената ерекция зависи в много по-голяма степен от измененията в кръвоносните съдове (артерии и вени) и в нервната система, както и от социални фактори (4). Изглежда мъжките полови хормони имат само пермисивна роля в еректилния процес, вероятно като усилват чувствителността на артериолите към неврогенните стимули (19).

Много от болните отказват да се съобразят с годините си и упрекуват лекарите, че предивременно ги вземат за стари хора. Неведнъж се изтъква, че половото нарушение се

е появило внезапно, следователно причината не е във възрастта, а в някое вметнато състояние. Такива хора забравят, че „изненадващата“ несполука е подготвяна от дълго време. Те пропускат или не желаят да приемат, че остаряването започва едва ли не още от люлката и бавни, но неумолими процеси довеждат организма до изнемоощаване.

Срещат се и мъже, които твърде рано бързат да отнесат отклонението в сексуалността към стареенето и пренебрегват някое системно хронично заболяване. Макар ЕД да се увеличава с възрастта, тя не е неизбежна последица само на стареенето (4). Наистина относително малко от обективно импотентните възрастни мъже са в много добро здраве. На фона на естествените и постепенни промени с годините в хипоталамо-хипофизо-гонадата ос наслагването на тежки материално-битови проблеми или на здравни неблагоприятия може да доведе до трайно потискане на половите функции (8). Безплодието и еректилните нарушения при някои мъже не се дължат на самия процес на стареене, а на хронични заболявания или на депресивни състояния, които сами по себе си зачествяват с възрастта. Не е изключено импотенция да настъпи и като странично действие на много от използваните днес лекарствени средства (19).

Серумните нива на тестостерона са общо взето по-високи у пушачите в сравнение с останалите мъже (22, 24). Тютюнопушенето обаче оказва отрицателно въздействие върху съдовете на пениса (4). При хроничен алкохолизъм концентрациите на тестостерона са понижени, а на естрадиола – повишени (22). Стресът предизвиква отделяне на кортикотропин-рилизинг хормон, който чрез потискане на гонадотропин-рилизинг хормона намалява гонадотропната, а съответно и тестостероновата секреция (22). От друга страна, непълноценният полов живот дори и у възрастни може да стане причина за психосоматични заболявания като колит, запек или пристъпи на стенокардия или диспнея (16).

Ето защо често е трудно да се разграничат промените, дължащи се само на стареенето, от последиците на определени, зачествяващи с годините отклонения. Отрицателно влияние на възрастта върху сексуалността,

включително и ерекцията, не подлежи на съмнение. Стареенето обаче се съпровожда от клинични и субклинични нарушения на здравето, които от своя страна оказват неблагоприятно действие върху сексуалните възможности. Не бива да се забравя, че половото поведение се обуславя както от биологични, включително и хормонални, така и от психични и социални фактори. Крайният резултат е един-единствен феномен, който не е само биологичен, психичен или социален.

Влиянието на андрогените върху сърдечно-съдовата система се проучва усилено. За стареещите проблемът има особено значение.

През 1972 г. е описан метаболитният синдром като съчетание от затлъстяване, дислипидемия, чернодробна стеатоза, нечувствителност към инсулина, захарен диабет тип 2, хипертония и сърдечен инфаркт (14). През 1988 г. той бива наречен синдром X, за да се изтъкне връзката между нечувствителността към инсулина и високото артериално налягане. Коремният или висцерален тип натрупване на мастна тъкан е рисков фактор за сърдечно-съдовите заболявания и за захарен диабет тип 2 (8, 9). Такова преразпределение на мастната тъкан се наблюдава у мъже с пониски нива на тестостерона и с намалена секреция на растежния хормон (14, 18). Нечувствителността към инсулина се увеличава с възрастта (23). При трансверзално наблюдение върху здрави мъже е установено, че успоредно със стъпалообразното понижаване с всяко десетилетие на серумния тестостерон се увеличават кръвната захар и инсулинът на гладно (18). Според Р. Марин мъжкят климактериум и метаболитният синдром (синдром X) може би имат една и съща етиология и еднакви механизми на възникване (14). Изхождайки от това предположение, авторът прилага андрогени (през устата или върху кожата) на мъже на средна възраст с висцерален тип на затлъстяване, намалена чувствителност към инсулина и с общ тестостерон малко над долната граница на нормата. Резултатите се оказват благоприятни по отношение на повечето рискови фактори. Общата телесна мастна тъкан не се променила, но висцералната намаляла. За разлика от контролните групи у лекуваните с тестостерон се понижали серумният общ хо-

лестерол, триглицеридите, кръвната захар на гладно и диастоличното артериално налягане, а чувствителността към инсулина се увеличила. Не е изключено действието на тестостерона върху висцералната мастна тъкан да се осъществява чрез опосредствано от рецептори специфично потискане на липопротеин-липазната активност в съответните адипоцити (14). Обсъжда се и друга възможност. Тестостеронът повишава секрецията на растежния хормон и/или концентрацията на инсулиноподобния растежен фактор I. Растежният хормон от своя страна потиска активността на липопротеин липазата *in vitro*.

Изглежда висцералната мастна тъкан играе ключова роля за съчетаване на затлъстяването с рисковите фактори и заболявания, включени в метаболитния синдром. Обяснението вероятно следва да се дири в уникалните метаболитни свойства и анатомичното разположение на висцералната мастна тъкан (оменталната и мезентериалната мазнина) (14). Кръвта от нея се отвежда чрез порталната вена в черния дроб, докато другите мастни депа са свързани направо със системното кръвообращение. Поради засилената липолитична активност и положението на висцералната мастна тъкан притокът от свободни мастни киселини към черния дроб е по-голям, отколкото към всеки друг орган. След като те се повишат над определен предел, клирънсът на инсулин от панкреаса намалява, а глюконеогенезата и секрецията на липопротеини с много ниска плътност се увеличават. Ето защо твърде вероятно е при висцералния тип на затлъстяване действието на свободните мастни киселини върху черния дроб да предизвиква периферна хиперинсулинемия, хипергликемия и повишаване на липопротеините с много ниска плътност. Тези три фактора имат значение за развитието на захарен диабет тип 2 и на артериосклероза. Рецепторите за глюкокортикоиди и андрогени са повече във висцералните адипоцити, отколкото в другите мастни клетки. Висцералната мастна тъкан се натрупва под влияние на кортизола поради свойството му да повишава експресията на липопротеин липазата. От своя страна тестостеронът я потиска и засилва липолизата чрез β -адренергичните рецептори. По тези два механизма той противо-

действа на образуването на мазнина. Последователните стъпки за диагностициране и преодоляване на PADAM са представени на фиг. 1.

За недостига на андрогени се съди от анамнестичните данни и по клиничните белези. В практиката обикновено е достатъчно да се определи нивото на общия тестостерон в серума. Ако то не се окаже около и под долната граница на нормата, препоръчват се някои нехормонални средства, както и психотерапия. Такъв болен подлежи на системно наблюдение.

Логично е да се противодейства на естествената тенденция към намаляване на андрогените със заместителното им прилагане. То следва да се препоръчва, когато при оплаквания, характерни за PADAM, серумното ниво на тестостерона е субнормално. Недостигът на андрогени у стареещите мъже е частичен, следователно и субституцията е необходимо да бъде само частична (8). Дейността на гонадотропните клетки не бива да се потиска.

Тестостеронът има голямо значение не само за половия живот, но и за много други функции, от които зависи пълноценното съществуване. Възраженията срещу прилагането на андрогени на възрастни се основават върху опасенията от развитие на усложнения от страна на простатата и на сърдечно-съдовата система.

Преди включване и в хода на лечението с тестостерон състоянието на простатата трябва да се контролира с палпация и ехография *per rectum* и чрез проследяване на серумното ниво на специфичния простатен антиген (PSA), а при необходимост – и с други специализирани изследвания (11, 16, 19, 20). Установено е, че повечето от половината от мъжете над 70 години имат субклиничен рак на простатата (22). Голяма част от простатните карциноми са андрогенозависими (22). Прилагането на тестостерон не предизвиква появата, но може да стимулира растежа на съществуващ, клинично изявен рак на тази жлеза (8, 11, 16). Досега няма данни, въз основа на които да се предполага, че мъжките полови хормони водят до доброкачествена простатна хипертрофия (8, 11). Нормалните стойности на PSA са от 0 до 4 ng/ml (3). Този антиген се отделя от епителните клетки на простатата. Следователно когато той се увели-

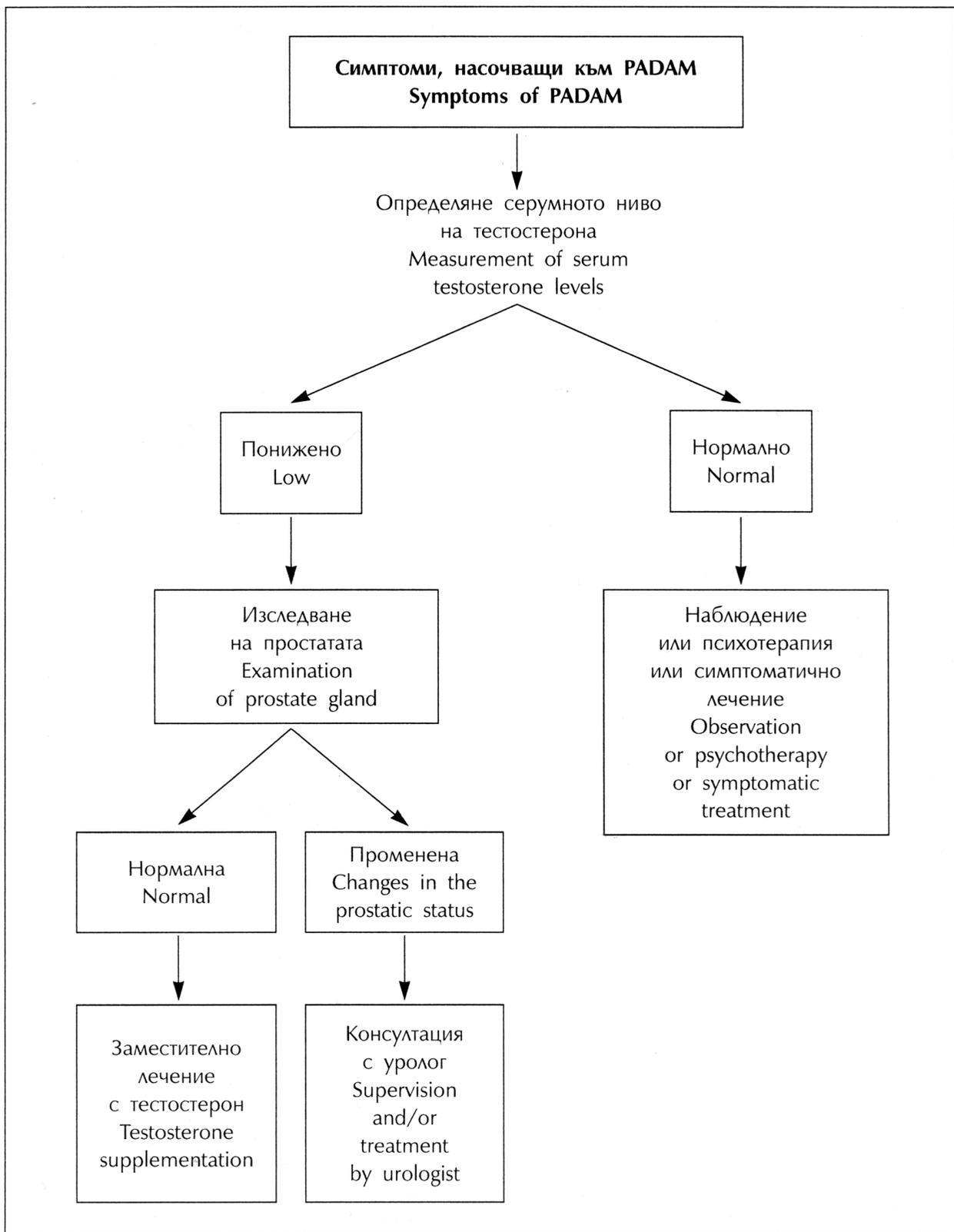


Fig. 1. Диагностичен и терапевтичен подход при PADAM
Fig. 1. Diagnostic and therapeutical approach to PADAM

чава в хода на лечението, логично е да се приеме, че внасяният отвън тестостерон стимулира тъканта на жлезата (20). На II Международна работна среща по андрогените през 1995 г. е одобрена препоръката да не се прилага тестостерон, ако нивото на PSA е над горната граница на нормата, и лечението с андрогени да се прекратява, когато този показател се повиши с 2,0 ng/ml или с 0,75 ng/ml на година (по 8).

По отношение на другото опасение някои от схващанията бяха разколебани в последно време.

Наистина мъжете страдат от сърдечно-съдови заболявания много повече, но само в сравнение с жените, които са в репродуктивна възраст (8, 9). Вярно е и това, че възрастните мъже с такива заболявания имат по-ниски нива на тестостерона, отколкото здравите им връстници (9). Вече бе подчертано, че съчетанието от рискови фактори за сърдечно-съдовите заболявания, известно като синдром X, се развива главно у мъже с ниско серумно ниво на тестостерона. Андрогените у стареещите мъже намаляват депата на висцералната мастна тъкан (8, 14, 22) и подобряват чувствителността към инсулина (8, 14). Лечение с тестостерон в продължение на три години не е довело до увеличаване на случаите с *angina pectoris*, миокарден инфаркт или мозъчен удар (11).

Въпреки че е малко вероятно да се стигне до клинично значима полицитемия, препоръчва се системно следене и в тази насока (11, 16).

Абсолютните противопоказания за прилагане на тестостерон са рак на простатата и на млечните жлези, както и алергична свръхчувствителност към препаратите на хормона и повишен хематокрит (11, 16). Като относителни противопоказания следва да се имат предвид сърдечно-съдова недостатъчност и апное по време на сън (8, 16).

Оралните и трансдермалните препарати може би ще се окажат най-подходящи за субституиращо лечение на възрастни мъже (8, 16). Има вече положителен опит с пероралния тестостерон ундеканоат (12). Тъкмо с този естер са проведени част от изследванията върху благоприятното действие на андрогените при висцералния тип на затлъстяване

за намаляване на рисковите фактори за сърдечен инфаркт и захарен диабет (14).

Въпреки досегашните наблюдения не бива да се препоръчва масово заместителното лечение с андрогени на стареещи мъже, докато не се получат достатъчно убедителни резултати от строго контролирани, проспективни проучвания.

В заключение не е излишно да се напомни, че ако при съответна наследствена предразположеност се поддържа здравословен начин на живот, сексуалната активност и способността за възпроизводство се запазват у мъжете продължително време. И на стари години те могат да изпитват върху себе си благосклонното отношение на Афродита.

Й. В. Гьоте създава „Елегия“ от Мариенбад на 74 години, след като се влюбва страстно в красива и умна девойка. Неговият съвременник и предан сътрудник Екерман потвърждава: „Аз вярвах на тази мъла, защото тя отговаряше напълно не само на Гьотевата телесна държеливост, но и на творческата сила на неговия дух и на младежката бодрост на сърцето му“ (6). Ваймарският гений, който винаги се е стремил към духовно и физическо съвършенство, умира девет години по-късно. Екерман споделя: „...аз останах изумен от божествената хубост на това тяло. Силни, широки и заоблени гърди; ръце и бедра, пълни и леко мускулести...и никъде по цялото тяло следа от затлъстяване или измършавяване и обезформяване. Един съвършен човек лежеше в голяма красота пред мене и очарованието, което изпитах от това, ме накара за момент да забравя, че безсмъртният дух бе напуснал тази обвивка“ (6).

Да се предотврати предотвратимото, да се забави неизбежното (13) – тази цел изглежда сега, пред прага на третото хилядолетие, твърде скромна. От съдбата – скъперница, би следвало да се изтръгват повече години на относително добро здраве, на физическо и психично благополучие, за да се забави времето, за което народът казва „старост – нерадост“. Лечението с недостигащите на организма хормони може да спомогне за осъществяването на това пожелание.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Войнов, М., Вл. Георгиев, Б. Геров, Д. Дечев, Ал. Милев, Мл. Тонев. Старогръцко-български речник. Придворна печатница, С., 1939, 766.
2. Adamopoulos, D. A. Andropenia: a more Appropriate Term for Failing Reproductive function in Aging Men. *The Aging Male*, 1, 1998, 2, 149.
3. Borer, J. G., J. Sherman, M. C. Solomon, M. W. Plawker, R. J. Macchi. Age Specific Prostate Specific Antigen Reference Ranges: Population Specific. *J. Urol.*, 159, 1998, 2, 444-448.
4. Bortolotti, A., F. Parazzini, E. Colli, M. Landoni. The Epidemiology of Erectile Dysfunction and its Risk Factors. *Intern. J. Androl.*, 20, 1997, 6, 323-334.
5. Christiansen, K. H. Behavioral Correlates of Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *The Aging Male*, 1, 1998, 2, 103-112.
6. Eckermann, J. P. Gespräche mit Goethe. Bong & Co, München, 1965, 442S. (Екerman, Й. П. Разговори с Гьоте. Превели от немски Д. Осинин и Пл. Николова. *Наука и изкуство*, С., 1966, 531)
7. Feldman, H. A., I. Goldstein, D. G. Hatzichristou, R. J. Krane, J. B. McKinlay. Impotence and its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.*, 151, 1994, 54-61.
8. Gooren, L. J. G. The Age-related Decline of Androgen Levels in Men: Clinically Significant? *British Journal of Urology*, 78, 1996, 763-768.
9. Gooren, L. Strategies and Priorities in Hormonal Research of the Aging Male. *The Aging Male*, 1, 1998, Suppl. 1, 16.
10. Gray, A., A. Feldman, J. B. McKinlay, C. Longcope. Age, Disease and Changing Sex Hormone Levels in Middle-aged Men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 1991, 1016-1025.
11. Hajjar, R. R., F. E. Kaiser, J. E. Morley. Outcomes of Long-term Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Males: a Retrospective Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 11, 3793-3796.
12. Isidori, A., D. Conte, A. Dal Lago, L. Di Luigi, M. Nordio, F. Romanelli, A. Morriconi, S. Migliaccio. Effetti del testosterone undecanoato sull'attività biologica della gonadotropina LH nella sindrome climaterica maschile. *Fisiopat. Rip.*, 1988, 1, 7-11.
13. Lunenfeld, B. Aging male. *The Aging Male*, 1, 1998, 1, 1-7.
14. Marin, P. Effects of Androgens in Men with the Metabolic Syndrome. *The Aging Male*, 1, 1998, 2, 129-136.
15. Rolf, C., H. M. Behre, E. Nieschlag. Reproductive Parameters of Older compared to Younger Men of Infertile Couples. *Intern. J. Androl.*, 19, 1996, 3, 135-142.
16. Rolf, C., E. Nieschlag. Seneszenz. In: *Andrologie Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes* (Hrsg. E. Nieschlag, H. M. Behre). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1996, 417-429.
17. Shakespeare, W. King Henry IV. In: *William Shakespeare The Complete Works*. Gramercy Books, New York - Avenel, New Jersey, 468. (Шекспир Уилям. Исторически драми, том I. Превел от английски В. Петров. Народна култура, С., 1980, 417)
18. 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, 2, 173-177.
19. Sowers, J. R., J. V. Felicetta (Eds.) *The Endocrinology of Aging*. Raven Press, New York, 1988, 348pp.
20. Tenover, J. S. Effects of Testosterone Supplementation in the Aging Male. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1992, 4, 1092-1098.
21. Vermeulen, A., J. M. Kaufman. Editorial: Role of the Hypothalamopituitary Function in the Hypoandrogenism of Healthy Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 1992, 6, 1226A-1226C.
22. Vermeulen, A., J. M. Kaufman. Aging of the Hypothalamo-pituitary-testicular Axis in Men. *Horm Res*, 43, 1995, 25-28.
23. Vermeulen, A. Endocrine Aspects of the Aging Male. *Hum Reprod*, 11, 1996, Abstract book 1, 82.
24. Vermeulen, A., J. M. Kaufman, V. A. Giagulli. Influence of some Biological Indexes on Sex Hormone Binding Globulin and Androgen Levels in Aging or Obese Males. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1996, 5, 1821-1826.
25. Zirkin, B. R. Animal Models of Aging Males. *The Aging Male*, 1, 1998, Suppl. 1, 15.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Късни форми на вродена надбъбречнокорова хиперплазия – същност, диагноза, лечение

З. Каменов, М. Орбецова*, В. Христов, М. Андреева*

Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

*Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia – Nature, Diagnosis, Treatment

Z. Kamenov, M. Orbetzova*, V. Christov, M. Andreeva*

Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Късните форми на надбъбречнокорова хиперплазия (КНКХ) са най-често срещаното аутозомно рецесивно заболяване. Частичната 21-хидроксилазна недостатъчност е причина за по-голямата част от КНКХ, но дефектите на 11 β -хидроксилазата и 3 β -хидроксистероид дехидрогеназата могат също да доведат до това нарушение. Тези форми се характеризират с изключителен полиморфизъм (вариации във възрастта на изява на заболяването, степента на хиперандрогенията и характера на аномалиите в менструалния цикъл). Честотата им при жени с клинични белези на хиперандрогения варира от 1 до 35%. Понастоящем общоприет и единствен диагностичен критерий за КНКХ с дефицит на 21-хидроксилаза са нивата на 17-хидрокси прогестерона след стимулация с бързодействащ АКТХ. HLA-типизирането и насоченото генетично изследване подпомагат диагнозата. За останалите дефекти

Abstract

Late-onset adrenal hyperplasia (LOAH) is the most common autosomal recessive disorder in the human. Partial 21-hydroxylase deficiency accounts for the vast majority of LOAH, but deficiencies in 11 β -hydroxylase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase may also result in the disorder. These forms exhibit a great polymorphism in their clinical expression (variation in age at appearance and in degree of hyperandrogenism, and an association with abnormalities of the menstrual cycle). The incidence among women with clinical signs of hyperandrogenism varies from 1% to 35%. At present the only standard diagnostic criterion for LOAH with 21-hydroxylase deficiency is the level of 17-hydroxy progesterone after acute ACTH-stimulation. HLA-typing and purposeful genetic analysis advance the diagnosis. There is not any generally accepted approach for the diagnosis of the other two defects. The correct diagnose of

няма точно установени диагностични подходи. Правилното диагностициране на КНКХ оказва влияние на терапевтичния подход и проследяване на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хиперандрогения, вродена надбъбречнокорова хиперплазия, късни форми на надбъбречнокорова хиперплазия, АКТХ-тест

Вродената надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ) се дължи на ензимни дефекти, водещи до нарушена биосинтеза на кортизола и/или алдостерона и повишена андрогенна продукция. Това е сериозно заболяване, унаследяващо се автосомно-рецесивно с пренатално начало. Клиничната картина на шестте типа ВНКХ е добре позната и зависи от мястото и степента на изява на ензимния дефект (фиг. 1). Освен класическите варианти са описани и такива с късно начало на изява (late-onset adrenal hyperplasia – LOAH), наричани още частични, неклассически, атенюирани, постпубертетни или придобити форми на надбъбречнокорова хиперплазия. Ние приемаме термина късна форма на надбъбречнокорова хиперплазия (КНКХ). Тези форми се характеризират с изключителен полиморфизъм (вариации във възрастта на изява на заболяването, степента на хиперандрогенията и характера на аномалиите в менструалния цикъл) (27). 21-хидроксилазната недостатъчност е причина за по-голямата част от КНКХ, но дефектите на 11 β -хидроксилазата и 3 β -хидроксистероид дехидрогеназата могат също да доведат до това нарушение.

**КЪСНА ФОРМА
НА НАДБЪБРЕЧНОКОРОВА
ХИПЕРПАЗИЯ, ДЪЛЖАЩА СЕ
НА 21-ХИДРОКСИЛАЗНА
НЕДОСТАТЪЧНОСТ – КНКХ(21)**

За първи път пери- или постпубертетна изява на хиперандрогения, дължаща се на 21-хидроксилазна недостатъчност, е описана от Jaule et al. през 1958 г. (22). Оттогава в литературата се натрупват все повече данни, че

LOAH determines the therapeutical measures and follow-up of the patients.

KEY WORDS: hyperandrogenism, congenital adrenal hyperplasia, late-onset adrenal hyperplasia, ACTH-test.

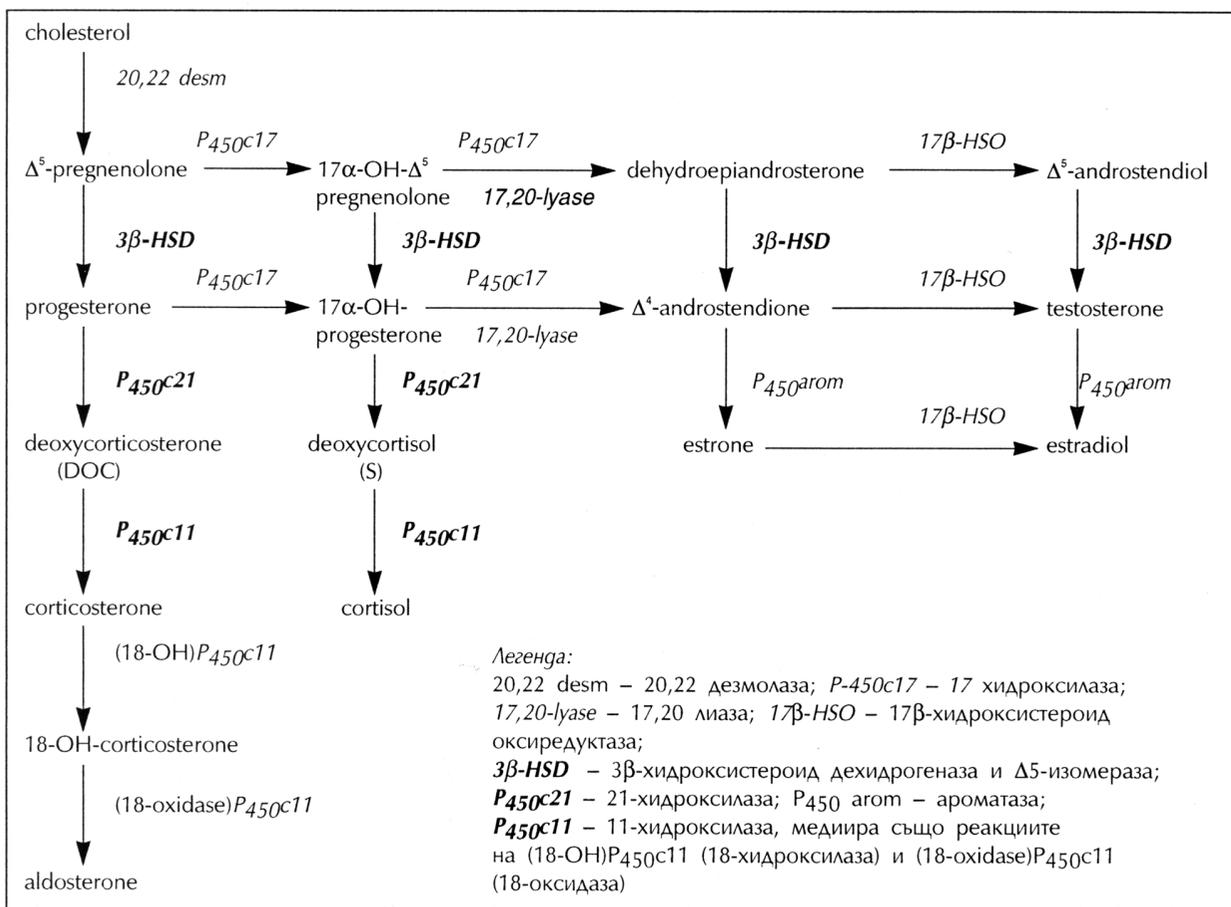
редица жени, първоначално диагностицирани като такива със синдрома на поликистозните яйчници (PCOS) или друго хиперандрогенизиращо заболяване, всъщност са носителки на посоченото генетично нарушение.

Честотата на заболяването е различна според различните проучвания при жени с хирзутизъм и/или други белези на вирилизация и варира в широки граници. Така при жени с хирзутизъм, изявен след появата на менархе, Motta et al. диагностицират КНКХ(21) в 1,1% от 88 (35), Kuttan в 6% от 400 (27), Sandararaman в 8,6% от 58 (42), Arnaout et al. в 37% от 65 изследвани (1). Авторите на последното проучване обясняват тази най-висока в литературата честота на КНКХ(21) със сигнификантно повишената честота на кръвнородствени бракове от I и II степен в популацията жени с дефекти в стероидогенезата в сравнение с общата популация. По същия начин се обяснява и високата честота на ВНКХ с дефицит на 21-хидроксилазата (включително неклассическите форми) при 85,7% от 273 изследвани пациенти в Турция (23).

При деца с преждевременно пубархе е намерена честота на КНКХ(21) в 7% от 55 (21) и в 20% от 30 изследвани (34). При момичета с перипубертетна вирилизация честотата на заболяването варира от 12% в Испания (45) до 24,1% в Полша (7).

Възможно е честотата на гена за 21-хидроксилазен дефицит да варира широко в различните етнически популации, което да обясни и различията в данните.

Освен това схемите на отделните проучвания, начинът на подбор на пациентите според степента на вирилизация, както и критериите за диагноза невинаги съвпадат.



Фиг. 1. Схема на стероидната биосинтеза в надбъбреците и гонадите
 Fig. 1. A diagram of the steroid biosynthetic pathways in the adrenal glands and gonads

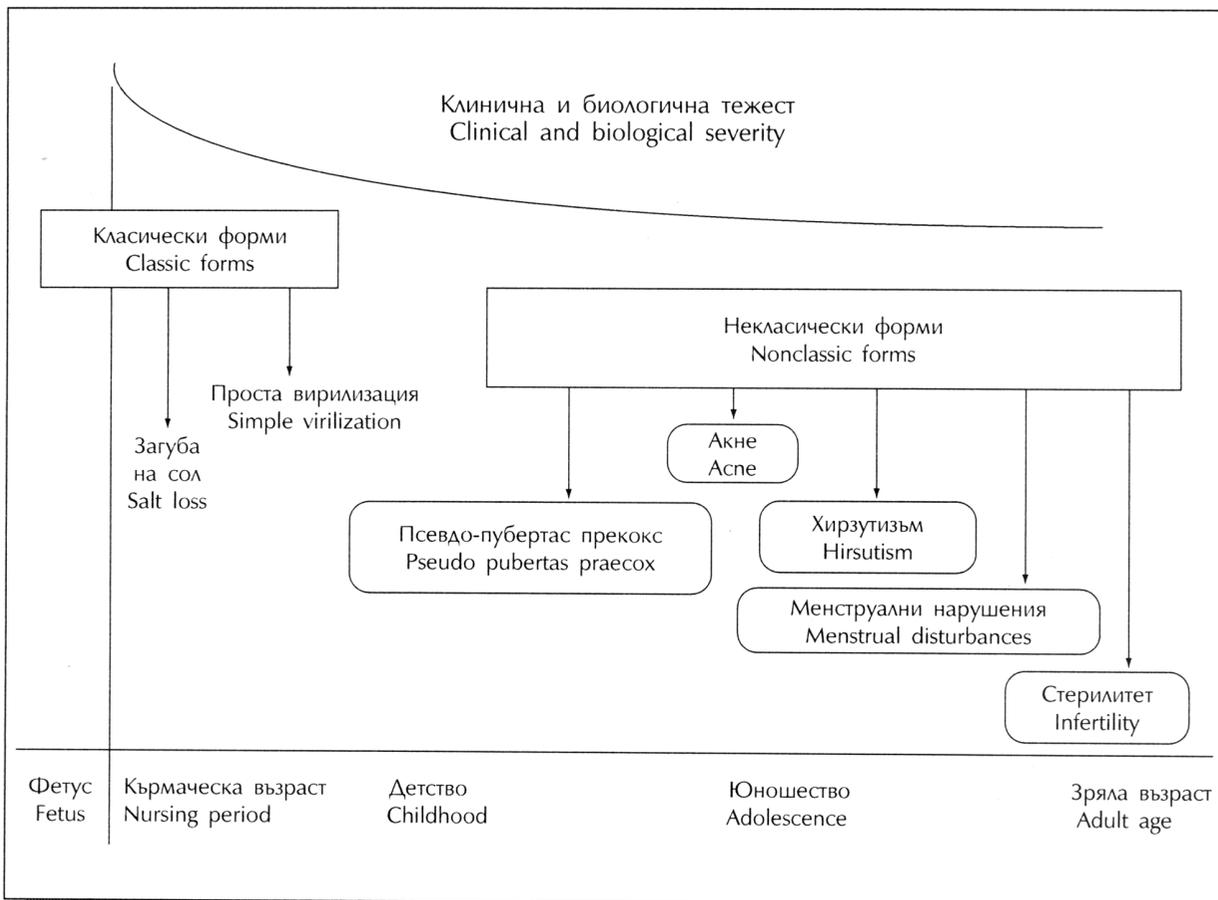
В нашата страна няма проведени по-мощащи проучвания за установяване честота на КНКХ(21).

Клинична картина. Клиничните форми, описани досега, имат една обща черта – хиперандрогенията, чиято тежест и възраст на изява значително варират (16) (фиг. 2). През детството (до 7–8-годишна възраст) клиничната картина се владее от pseudo pubertas praecox: ускоряване темпа на растеж и костно съзряване, често преждевременно пубархе (около 3–4-годишна възраст), понякога различна по степен хипертрофия на клитора, повишено окосмяване и по-рядко акне при момчетата, а при момчетата – по-уголемен за възрастта член и по-изразено лицево и телесно окосмяване. В диференциално диагностичен план трябва да се изключи преждевременно идиопатично андренархе или вирилизиращ ту-

мор (адренален, овариален, тестикуларен).

Частичният дефицит на 21-хидроксилазата може да не се изяви до периода на юношеството (пара- или постпубертет). Тежестта на хиперандрогенията е различна: хирзутизъм, акне, менструални нарушения, по-рядко хипертрофия на клитора. В зряла възраст е налице хирзутизъм със или без нарушения в менструалния цикъл, ановулация, стерилитет или повтарящи се спонтанни аборти. Симптомите в юношеска и зряла възраст не са специфични и затрудняват отдиференцирането най-вече от PCOS и идиопатичния хирзутизъм (11, 27). Dewailly прави опит да раздели жените с КНКХ(21) на 3 клинични фенотипа (12):

1. Подобен на PCOS (хирзутизъм, менструални нарушения по типа олиго-аменорея). Счита се, че това е най-честият клиничен вариант – от 21% (27) до 50% (12) сред пациентки-



Фиг. 2. Схематично представяне на клиничния полиморфизъм при 21-хидроксилазен дефицит
Fig. 2. A diagrammatic representation of the clinical polymorphism in 21-hydroxylase deficiency

те с клинична симптоматика. Някои автори (32) намират несъответна секреция на гонадотропините при жени с такъв фенотип, т. е. повишено съотношение ЛХ/ФСХ, което се счита за един от биохимичните белези на PCOS. Последното обаче е рядко според други, независимо от нивата на андрогените, които са сходни с тези на пациентките с PCOS, а освен това невинаги се наблюдават увеличени и/или поликистозни яйчници (13). Така тези данни опровергават тезата, че хроничната надбъбречна андрогенна свръхпродукция води до несъответна секреция на гонадотропини и PCOS при всички жени с надбъбречна ензимна недостатъчност с късно начало (32).

2. *Изолиран хирзутизъм без менструални нарушения.* Някои от жените с този фенотип

имат съхранена овулация независимо от повишените андрогенни нива и могат да забременеят. По все още неизяснени причини тези бременности често завършват със спонтанен аборт през първия триместър (18).

3. *Криптогенни форми – без всякакви клинични признаци на хиперандрогения и без проблеми по отношение на фертилитета.* Този фенотип е описан за първи път от Levine et al. (30) при родственици на пациенти с класическа 21-хидроксилазна недостатъчност. Много други засегнати лица са диагностицирани чрез същия подход (27). В редица случаи този фенотип се открива случайно и при лица без фамилна обремененост с ВНКХ. От друга страна, нивата на 17-ОН прогестерона (17-ОН-П) и андрогените при пациентите с криптогенни форми са сходни с тези при пациентите с

клинична симптоматика. Това несъответствие между клиничния и биологичния фенотип не е изяснено. Може да се обясни с намалена чувствителност към андрогените (11, 25, 27). При пациенти с КНКХ(21) някои автори намират намаление на рецепторите на дихидротестостерона в кожни фибробласти (29), а други – ниски нива на 5 α -редуктазата в кожата (27).

Както при класическата ВНКХ, така и при КНКХ е логично търсенето на структурни аномалии на надбъбречните жлези. Така при магнито-резонансна томография и компютър-томографско изследване на надбъбречните жлези в 40% от случаите на КНКХ са намерени патологични промени – двустранна дифузна хиперплазия (20%), едностранна дифузна хиперплазия (13,3%) или изолиран нодул (6,7%) (5). Фактът, че не всички пациенти с клинично изявено заболяване показват аномалии и невинаги става ясно дали отделните нодули имат отношение към основното заболяване, води до извода, че находката от изобразителните методи на надбъбреците не може да служи като потвърждаващ критерий за диагнозата.

Малко проучвания има относно КНКХ при мъжете. Augarten et al. откриват заболяването при мъж с вторичен стерилитет, чиято дъщеря е с доказана КНКХ. Стерилитетът и всички други установени хормонални нарушения се повлияват успешно от кортикостероидно лечение. Приема се, че свръхпродукцията на адренални андрогени потиска гонадотропиновата секреция, което води до липса на тестикларно съзряване и сперматогенеза. Авторите считат, че глюкокортикоидното лечение е индицирано в тези случаи и препоръчват заболяването да се търси винаги при наличие на мъжки стерилитет от неизяснен произход (2).

Диагностични критерии. Отдавна е установено, че при всички дефекти на стероидната биосинтеза е налице натрупване на стероидите, намиращи се преди ензимния блок. При класическите форми на 21-хидроксилазна недостатъчност е характерно силното повишаване на базалните плазмени нива на 17-ОН-П, което се счита за диагностичен маркер. Освен това са повишени в еднаква степен и нивата на прогестерона и андрогените от надбъбречен произход. При некласически-

те форми ензимният блок не е толкова тежък и натрупването на стероидните маркери на блока е по-слабо.

При КНКХ(21) базалните нива на 17-ОН-П широко варират при един и същи индивид в зависимост от часа на изследване, стреса при вземане на пробите, фазата на менструалния цикъл. Съществува и циркаден ритъм на 17-ОН-П, подобен на този на кортизола, с изразено спадане на нивото му към края на деня (12).

Затова е прието базалните изследвания, респективно тестове, да се провеждат в 8 часа сутринта, след нощно гладуване, през ранната или средната фоликулинова фаза на менструалния цикъл (за избягване на фалшиво положителните резултати, дължащи се на нарастващата продукция на 17-ОН-П от corpus luteum). При жени с аменорея, когато изследването на 17-ОН-П се провежда без връзка с цикъла, е необходимо да се определя паралелно и нивото на прогестерона и резултатите да се интерпретират само при прогестеронови нива под 8 pmol/l (2,5 ng/ml). В противен случай могат да се получат фалшиво положителни резултати за 17-ОН-П вследствие конверсия от прогестерон (3).

При тези условия горната граница на нормалните нива на 17-ОН-П според различните автори е между 6 и 10 pmol/l (2–3,3 ng/ml). Базалните нива обаче не са прогностични за отговора на стимулация и не могат да служат за поставяне на точна диагноза. Индикациите за провеждане на тест с АКТХ са обект на дискусия в литературата. При нива над 30 pmol/l (10 ng/ml) повечето автори приемат диагнозата КНКХ(21) за сигурна. Според Dewailly et al. тази граница е 15,15 pmol/l (5 ng/ml) (12). Ако базалният 17-ОН-П е под 6 pmol/l (2 ng/ml), диагнозата се изключва и тестът с АКТХ не е оправдан. Включването на теста с АКТХ като рутинно изследване при хирзутизъм и/или други белези на хиперандрогения е абсолютно необходимо при базални нива на 17-ОН-П над 6 (10) pmol/l (адаптирани според нормите на съответните лаборатории).

По този начин ще се отдиференцират фалшиво положителните резултати при жени с PCOS, при които е налице ексцесивна овари-

ална продукция на 17-ОН-П. Могат да останат много малко случаи на КНКХ(21), при които базалната продукция на 17-ОН-П е под 6 pmol/l, но при тях специфично лечение не би било необходимо и това е един разумен компромис между икономически и медицински съображения (25).

Намерено е, че около 20% от хиперандрогенизираните жени с базални стойности на 17-ОН-П над 6 pmol/l отговарят на критериите за КНКХ(21) след провеждане на стимулационния тест (5). В останалите случаи умереното повишение на 17-ОН-П може да бъде обяснено с овариалната продукция на този стероид, каквато се наблюдава в лутеалната фаза на един овулаторен цикъл или при PCOS.

Интерпретацията на стимулационния тест се базира според болшинството автори (3, 5, 12, 16, 27) върху отговора на 17-ОН-П на 30-ата или 60-ата минута след венозно болус инжектиране на 0,25 mg синтетичен АКТХ (1-24) (Cortrosyn, Organon; Synacthen, Novartis). Трябва да се отбележи, че отговорът е един и същи независимо от използваната доза – 0,1, 0,25 или 1 mg (5). Прилагането на дексаметазон вечерта преди теста, предлагано от някои автори за елиминиране влиянието на стреса, не променя максималния отговор на стимулация (41), но може да повлияе базалните нива на 17-ОН-П, което да компрометира интерпретацията и да доведе до фалшиво негативни резултати (5).

Понастоящем общоприет и единствен диагностичен критерий за КНКХ(21) са пикови нива на 17-ОН-П на 30-ата или 60-ата минута след стимулация с бързодействащ АКТХ над 30–36,3 pmol/l (10–12 ng/ml), което е поне 3 пъти над горната граница на нормата (5, 16, 21).

При диагностициране на КНКХ(21) е важно да се изключат хетерозиготите по отношение на 21-хидроксилазния дефицит, които нямат клинична изява на заболяването. Трябва да се определят горните граници за нормален отговор на 17-ОН-П към стимулация (здрави) и долните граници за носителство на дефекта (хетерозиготи). Максималният нормален отговор на 17-ОН-П варира от 6 до 15,6 pmol/l (15), според Forest et al. – 10 pmol/l (16). Приема се, че при пик на отговора на

17-ОН-П от 10 до 30 pmol/l се касае най-вероятно за хетерозиготи.

Изчисляването на размера на промяна на 17-ОН-П след стимулация (Δ 17-ОН-П), както и степента на нарастване на прогестерона и 17-ОН-П не дават допълнителни предимства за поставяне на правилната диагноза (3). Освен това няма изработени критерии за размера на тези производни величини при КНКХ(21).

Нивата на останалите андрогени варират и не могат да служат за диагностичен критерий. Така ДХЕА-С, въпреки че се счита за маркер на надбъбречнокорова хиперандрогения, най-често е нормален при КНКХ(21) (12, 27), а повишението му невинаги означава нарушена надбъбречна стероидогенеза (43), тъй като се среща и при PCOS (3, 12, 27). Базалният тестостерон е леко до умерено повишен и не се различава от този при жени с овариална хиперандрогения (3, 27). Въпреки че циркулиращият Δ 4-андростендион е обикновено по-висок при КНКХ(21) в сравнение с PCOS, припокриването на нивата му при тези две заболявания е прекалено голямо, за да бъде използван като диагностичен маркер (12).

За разлика от пациентите с ВНКХ циркулиращите нива на АКТХ и отговорът му към CRH са обикновено нормални. Патоморфологичните промени на надбъбречните жлези обаче при около 1/3 от засегнатите предполага една хронично повишена АКТХ секреция. Някои пациенти с КНКХ(21) могат да покажат леко намален отговор на кортизола при краткотрайна или продължителна стимулация с АКТХ (1-24) (5). Намерено е, че при деца с КНКХ(21) е налице намалена нощна, без промяна в тоталната 24-часова кортизолова секреция (17).

Минералкортикоидната функция при КНКХ(21) не е засегната – не съществуват късни форми на 21-хидроксилазна недостатъчност със загуба на сол. Натриевият баланс е уравновесен от компенсаторен хипералдостеронизъм (по пътя на РААС), който води до блокиране на натриуретичния ефект на прогестерона, 17-ОН-П и на вероятно други, още неизвестни стероиди, продуцирани в излишък в резултат на ензимния блок (26).

В заключение, поставянето на точна

диагноза въз основа на отговора на 17-ОН-П при тест с бързодействащ АКТХ е необходимо предвид следното (5, 12, 16, 27, 35):

1. Хирзутизмът, дължащ се на КНКХ, е неразличим от хирзутизма, свързан с друга причина.

2. Налице е относително висока честота на КНКХ.

3. Базалните плазмени нива на хормоните не са винаги предиктивни за отговора към АКТХ.

4. Правилното диагностициране на КНКХ оказва влияние на терапевтичния подход и проследяването на пациентите.

5. Пациентите с това нарушение са рискови за изява на кортизолова недостатъчност по време на стрес.

Генетични фактори. 21-хидроксилазната активност се кодира от P450c21 – микрозомален цитохром P450 ензим. Локусът за гена, кодиращ 21-хидроксилазата, се намира върху късото рамо на 6-ата хромозома, в тясна близост с двата гена, кодиращи четвъртия компонент на комплемента, C4A и C4B, между локусите HLA-B и HLA-DR. При ДНК-анализ на тази зона са открити два 21-хидроксилазни гена, наименовани CYP21A и CYP21B (33). И двата гена съдържат 10 екзона и 9 интрона и са идентични в 98% по отношение на нуклеотидната си последователност.

CYP21B генът е активен (функционален), докато CYP21A генът е нефункционален „псевдоген“, получен в резултат на разнообразни нуклеотидни инсерции, делеции и точкови мутации, поради което не може да кодира функционираща 21-хидроксилаза. Обикновено съотношението CYP21A:CYP21B е 1:1. При 87% от случаите на КНКХ(21) е намерено абнормно съотношение, предполагащо CYP21A генна дупликация, CYP21B генна делеция или конверсия на CYP21B гена в CYP21A (48). Следователно генното съотношение може да служи като полезен диагностичен маркер при високорискова популация.

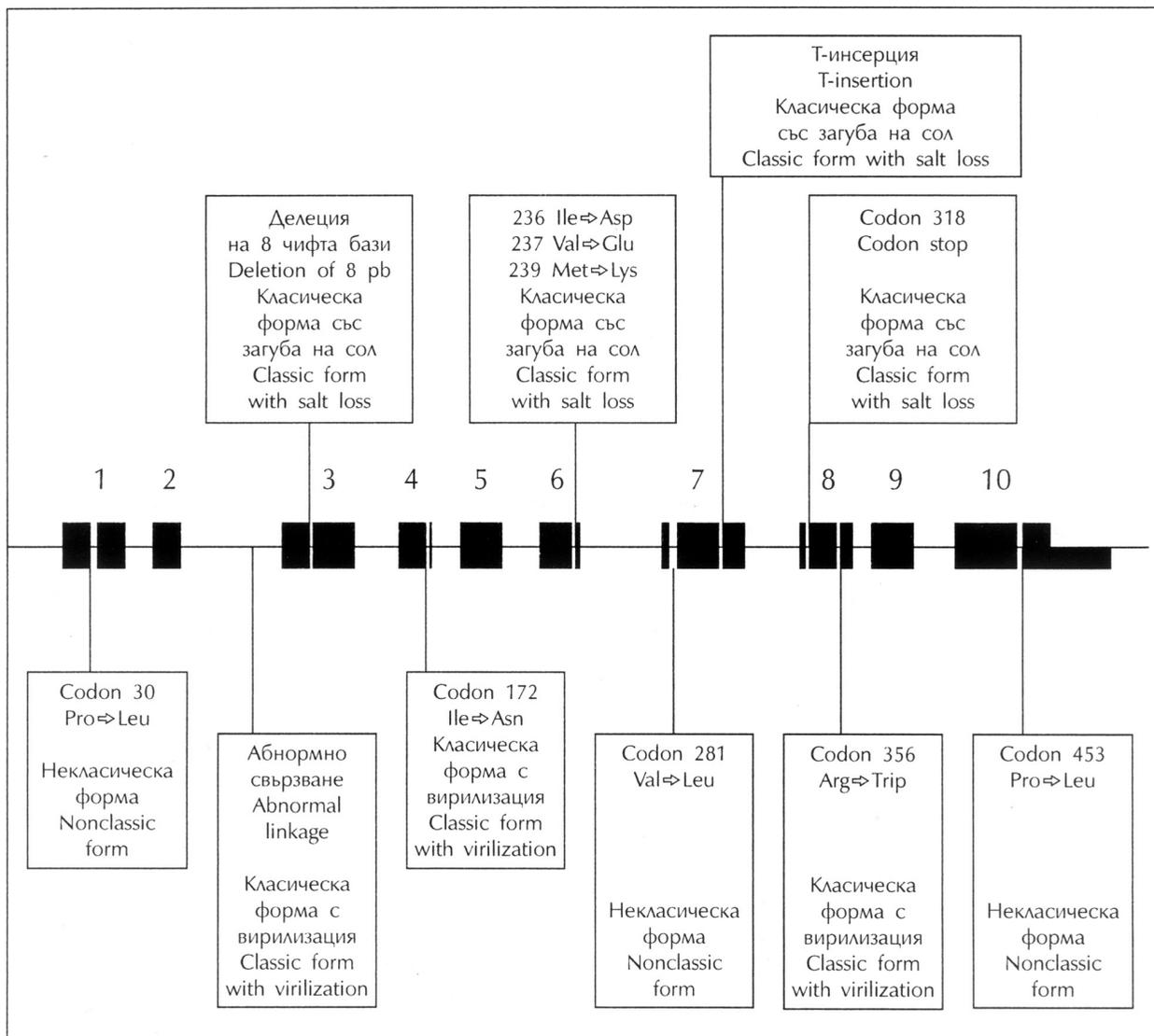
При генетичен анализ със Southern blott техника обаче в болшинството проучвания (16, 33) около 75% от хромозомите не показват аномалии на CYP21B гена. Резултатите сочат, че лезиите, отговорни за изява на заболяването в тези случаи, са точкови мутации,

недоловими с горната методика. Усъвършенстването на техниката на амплификация на ДНК чрез полимеразна верижна реакция улеснява изясняването на различните генетични нарушения, водещи до различна по степен 21-хидроксилазна недостатъчност. Досега са открити 10 мутации на гена CYP21B (фиг. 3).

Някои мутации, водещи до „орязване“ на протеина (делеция на 8 чифта бази с преждевременно спиране на разчитането, поява на стопиращ кодон, заместване на неполярни аминокиселини (АК) с алкални или киселинни такива), са свързани с ВНКХ със загуба на сол. Други мутации, изразяващи се със заместване на АК от различни класове (аргинин с триптофан и изолевцин с аспаргин), водят до производство на протеин с много ниска активност и са отговорни за ВНКХ с проста вирилизация. Първата описана мутация, специфична за КНКХ(21), е намерена при евреи ашкенази с хаплотип В14, DR1 и е локализирана върху екзон 7, кодон 281, което води до заместване на валина с левцин (46). Приблизително 90% от пациентите с КНКХ(21) имат една или повече от мутациите, показани на фиг. 3. Валин \Rightarrow левцин-281 мутацията е най-честа (в 59% от пациентите) (36), а пролин \Rightarrow серин-453 и пролин \Rightarrow левцин-30 мутациите се откриват при съответно 23,1% и 10,3% от пациентите (19). Тези мутации водят до 50% намаление на активността на 21-хидроксилазата чрез модифициране на V_{max} на ензима. Това мотивира включването им в генотипизирането за потвърждаване на диагнозата при пациенти с най-леките форми на 21-хидроксилазна недостатъчност.

Тъй като КНКХ(21) е хомозиготно рецесивно заболяване, в повечето случаи мутацията не е засегнала и двата CYP21 алела, но е възможно и съчетание на една от тези мутации върху едната хромозома с някоя от лезиите, намерени при ВНКХ, върху другата хромозома. Тези лица, описвани като комплексни хетерозиготи („леки/тежки“), не се представят с ВНКХ със загуба на сол.

Явно е, че тежестта на ендокринния дефект изглежда само отчасти се детерминира от специфичния генотип, тъй като родственици с КНКХ(21) имат много сходни нива на 17-ОН-П при надбъбречна стимулация (5). Освен това



Фиг. 3. Схема на гена CYP21B (10 екзона и 9 интрона) с известните досега мутации
Fig. 3. A diagram of CYP21B gene (10 exons and 9 introns) with the so far known mutations

хетерозиготността по отношение на CYP21 мутациите не повишава риска от клинично изразена хиперандрогения, въпреки че носителството на дефекта се съчетава с по-високи нива на общия и свободния тестостерон (24).

Генът за P450C21 е не само тясно свързан с HLA супергенния комплекс, но при пациенти с 21-хидроксилазна недостатъчност е намерена сигнификантно по-висока честота на някои специфични HLA подтипове. Редкият хаплотип HLA-A3,Bw47,DR7,C2C,BfF,C4A91,-C4BQ0 е свързан с тежката форма на ВНКХ със загуба на сол (28). Простата вирилизират

ща форма на ВНКХ е тясно свързана с B5 (w51) (20), а хаплотипът HLA B14,-DR1 съставлява 30–50% от хаплотиповете, свързани със симптоматични (28) или асимптоматични форми на КНКХ (31). Налице са отделни варианти при различните популации: HLA-B40 е свързан с ВНКХ със загуба на сол във Финландия (8), HLA-A3 – с простата вирилизиратща форма на ВНКХ в Германия (20), HLA-Aw33B14 и A3Bw35 са най-честите хаплотипове при КНКХ(21) във Франция (12). Наши автори намират сигнификантно повишена честота на HLA-A9 и HLA-DR6 при КНКХ(21) (39).

Хаплотип HLA-B8 е негативно кръстосано свързан с изява на заболяването, т. е. той се явява „протектор“ (3).

В редица случаи HLA-типизирането и насоченото генетично изследване може да допълни и улесни диагностицирането на КНКХ(21).

Лечение. Както при ВНКХ конвенционалното лечение на КНКХ(21) се провежда със супресиращи дози глюкокортикоиди, тъй като цели главно да редуцира надбъбречната хиперандрогения. Не трябва да се забравя обаче, че лицата с това заболяване могат да изпаднат в декомпенсация в периоди на силен стрес, и тогава трябва да бъдат прилагани класическите за потенциална надбъбречнокорова недостатъчност заместителни дози.

Обикновено се прилагат много ниски дози дексаметазон – 0,25–0,5 mg на вечер или през вечер. Не бива да се цели напълно нормализиране на сутрешните нива на плазмения 17-ОН-П, тъй като надбъбречните андрогени са по-чувствителни на супресивния ефект на глюкокортикоидите в сравнение със С-21 стероидите. Освен това плазменият 17-ОН-П може да не се нормализира, независимо от адекватната андрогенна супресия, тъй като отразява преди всичко нарушената ензимна кинетика вследствие СУР21 генни мутации и високото съотношение прекурсор/продукт е независимо от АКТХ стимулацията (5). За определяне адекватността на лечението трябва да се проследява нивото на андростендиона.

Основната причина за субфертилитет при жените с КНКХ(21) е ановулацията, свързана с хроничната хиперандрогения. С дексаметазон в доза 0,5–1,0 mg вечер обикновено се нормализира и овулаторната функция. Дълготрайно повишените нива на надбъбречните андрогени обаче могат да доведат до прекъсване на хипоталамо-хипофизо-овариалната ос с развитие на PCOS-подобен фенотип. При такива случаи само дексаметазонът не е достатъчен да възстанови нормалната овариална функция и е необходима допълнителна индукция на овулацията (5). Прогнозата по отношение на достигане на фертилитет при жени с КНКХ(21) с нарушена овулация е добра и не се различава от тази при другите хиперандрогенизирани жени, подложени на овариална индукция. Някои забременяват дори без насочено лечение (14).

Хирзутизмът при КНКХ(21) се повлиява от дексаметазона по-слабо (в 25%) (16) и затова при лечението му, аналогично на другите андрогенни нарушения, най-добър ефект има добавянето на антиандроген (ципротерон ацетат или спиронолактон) (47).

Поведение при бременни жени с КНКХ(21). ВНКХ с дефицит на 21-хидроксилазата се среща най-общо при 1 на 14 554 живородени деца (1/60 са хетерозиготи) с голяма вариабилност между страните (от 1:5580 в Северна Италия до 1:17 098 в Шотландия) с изключение на някои етнически групи, където честотата е особено висока – 1:282 при ескимосите юпик и 1:2141 на Острова на съединението (38). Честотата на КНКХ(21) е още по-висока, а според някои това е най-честото генетично заболяване – 1:27 в изолат на евреи ашкенази, 1:53 в Испания, 1:63 в Югославия, 1:333 в Италия и 1:1000 в други популации от бялата раса, включително Франция (46). Ето защо високият риск от раждане на дете, носител на заболяването, трябва да се има предвид при осъществяване на генетична консултация. При рискови двойки, когато майката е с доказана КНКХ(21) или е имала дете с КНКХ(21), е необходимо провеждане на тест с бързодействащ АКТХ с последващо генотипизиране при бащата, ако той се окаже хетерозигот. Този подход ще определи риска за поява на дете с някоя от формите на ВНКХ, необходимостта от осъществяване на пренатална диагноза и евентуално провеждане на лечение с глюкокортикоиди при майката (16).

Теоретично вирилизация на плода *in utero* е възможна поради трансплацентарното преминаване на майчините андрогени. Съществено е обаче дали степента на хиперандрогенията при майка с КНКХ(21) е достатъчна, за да вирилизира фетуса, имайки предвид наличната интензивна плацентарна ароматазна активност. Така до момента няма съобщени случаи за вирилизация на новородени момичета на майки с КНКХ(21). Вирилизация *in utero* може да настъпи при унаследяване на ВНКХ от детето, когато бащата е носител, както беше отбелязано по-горе (5).

Въпросът за пренатално прилагане на супресираща доза дексаметазон при рискови-

те случаи е дискуссионен с оглед страничните ефекти и усложненията за майката при таква лечение и налага внимателна преценка на полза/риск от лечението (5).

КЪСНА ФОРМА НА НАДБЪБРЕЧНОКОРОВА ХИПЕРПАЗИЯ, ДЪЛЖАЩА СЕ НА 3 β -ХИДРОКСИСТЕРОИД ДЕХИДРОГЕНАЗНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – КНКХ(3 β)

Дефицитът на 3 β -хидроксистероид дехидрогеназата е причина за ВНКХ с вирилизация, тежка водна и солева загуба. Налице е намалена продукция на глюкокортикоиди и минералкортикоиди и повишена продукция на 17-хидроксипрегненолон (17-ОН-Прег), ДХЕА-С и надбъбречни андрогени. КНКХ(3 β) се изявява главно през пубертета и се представя с различна степен на хирзутизъм и менструални нарушения. В 50% от случаите се откриват и поликистозни яйчници.

Така в клиничен аспект КНКХ(3 β) е неразличима от другите форми на хиперандрогения. С оглед определяне честотата на предполагаема КНКХ(3 β) Pang et al. изследват 17-ОН-Прег, ДХЕА-С и съотношението 17-ОН-Прег/17-ОН-П или 17-ОН-Прег/кортизол 1 час след стимулация с АКТХ (1-24) при 113 жени с хиперандрогения. Диагнозата на КНКХ(3 β) се приема при нива на посочените параметри, надвишаващи с 2 SD средния отговор при контролите (37). 12,9% от изследваните са отговорили на този критерий. Използвайки същия подход, Arnaout et al. откриват заболяването при 18,5% от 65 жени с хирзутизъм (1). Други автори (8) поставят диагнозата при нива на 17-ОН-Прег на 60-ата минута след стимулация, поне 3 пъти по-високи от 95 персентил при контролите. По този критерий при нито една от 83 жени с белези на хиперандрогения не е поставена диагноза КНКХ(3 β) (6). Поради различните диагностични постановки и сравняването с контролна група честотата на КНКХ(3 β) варира широко.

Понастоящем са изолирани двата гена на 3 β дехидрогеназата – тип I с експресия в плацентата и периферните тъкани и тип II с

експресия предимно в надбъбреците и гонадите. Генът тип II най-вероятно е отговорен за дефицита на 3 β -стероид дехидрогеназата, тъй като при класически форми на заболяването са открити някои мутации, докато генът тип I е бил интактен (44). При късните форми до момента такива мутации не са открити (10).

КНКХ(3 β) е рядко заболяване, но не бива да се пренебрегва като причина за хирзутизъм и менструални нарушения, поради което е необходимо изработване на стриктни диагностични критерии.

КЪСНА ФОРМА НА НАДБЪБРЕЧНОКОРОВА ХИПЕРПАЗИЯ, ДЪЛЖАЩА СЕ НА 11 β -ХИДРОКСИЛАЗНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – КНКХ(11 β)

ВНКХ с дефицит на 11 β -хидроксилаза се характеризира с изразено натрупване на 11 β -дезоксикортизол (съединение „S“) и дезокси-кортикостерон (ДОК) в плазмата, респ. повишена екскреция на тетраhydro-„S“ и тетраhydro-ДОК в урината. След първото описание на дефекта от Eberlein и Bongiovanni през 1955 г. при новородено с хипертония (13) са натрупани редица данни за клиничната и биологичната вариабилност на това заболяване. По отношение формата с късна изява на дефекта проучванията са малко, но все повече се налага мнението, че КНКХ(11 β) не е толкова рядко заболяване, както се е считало досега. Честотата му при неподбрани жени с хирзутизъм и/или други белези на хиперандрогения е различна: 0,8% от 260 изследвани (5), 5,6% от 519 изследвани (40). Тези разлики могат да бъдат обяснени с липсата на установени диагностични критерии, както и с етнически различия.

От клинична гледна точка засегнатите жени не се отличават от тези с частичен 21-хидроксилазен дефицит. Хирзутизмът се среща в 69% от случаите и варира от умерен до тежък, олигоменорея се открива в 71%, а останалите белези на хиперандрогенията – акне, себорея, андрогенна алоpecia, са по-редки (40). Както и при другите надбъбречни ензимни дефекти в част от случаите са налице поликистозни яйчници, което още веднъж

доказва вторичния характер на това нарушение при КНКХ. За разлика от ВНКХ с 11 β -хидроксилазен дефицит хипертония липсва или е рядка (до 10%) (40). Патофизиологията на хипертонията остава неизяснена. Обсъжда се хипертензивната роля на ДОК или някое негово производно, но някои нормотензивни пациентки също имат повишени нива на ДОК, а при други с хипертония нивата са нормални (49). Откритата от Reboul et al. отлична корелация между повишението на съотношенията 11-дезоксикортизол/кортизол и дезоксикортикостерон/кортикостерон след стимулация с АКТХ(1-24) при жени с КНКХ(11 β) навежда на мисълта, че винаги съществува някаква степен на хиперминералкортицизъм. Наличието на хипертония най-вероятно отразява просто различни нужди или различна чувствителност към действието на минералкортикоидите при отделните индивиди (40). Подобно на 3 β -дехидрогеназния дефицит като критерий за диагноза на КНКХ(11 β) се приема отговор на съединение „S“ след стимулация, надвишаващ 3 пъти 95 персентила при контролите (5) или плазмени концентрации на съединение „S“ и съотношение „S“/кортизол след стимулация, надвишаващи с 2 SD нормалния отговор при контролите (1). Нивата на останалите андрогени не са показателни. Понякога дефицитът на 11 β -

хидроксилаза се съчетава с дефицит на 21-хидроксилаза или на 3 β -хидроксистероид дехидрогеназа. Преобладава мнението, че комбинираните дефекти при КНКХ се дължат по-скоро на интраадrenalна андрогенна свръхпродукция, отколкото на двойно унаследени ензимни дефекти (1).

До момента не са намерени генетични маркери за наличие на дефекта, което още повече затруднява диагнозата. Локализацията на гена на 11-хидроксилазата върху хромозома 8 обяснява липсата на връзка с HLA системата (9). Досега при пациенти с КНКХ(11 β) не са открити и мутации в CYP11B1 гена (6).

Няма насочени проучвания относно лечението на хиперандрогенията при КНКХ(11 β) освен отделни съобщения за възстановяване на фертилитета след лечение с дексаметазон (17).

В заключение КНКХ се явява най-честото автозомно рецесивно заболяване и трябва винаги да се има предвид в клинично-диагностичния подход при жени с хиперандрогения с оглед оптимизиране на лечението. Определянето на нивата на 17-ОН прогестерона при тест с бързодействащ АКТХ се явява единствен надежден критерий за диагноза на КНКХ(21) и трябва да бъде въведено в практиката с изработване на норми за съответните лаборатории.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Arnaout, M. A. Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia in Women with Hirsutism. *Europ. J. Clin. Invest.*, 22, 1992, 651–658.
2. Augarten, A., R. Weissenberg, C. Pariente et al. Reversible Male Infertility in Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Endocrinol. Invest.*, 14(3), 1991, 237–240.
3. Azziz, R., H. A. Zacur. 21-hydroxylase Deficiency in Female Hyperandrogenism: Screening and Diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69, 1989, 577–584.
4. Azziz, R., P. J. Kenney. Magnetic Resonance Imaging of the Adrenal Gland in Women with Late-onset Adrenal Hyperplasia. *Fertil. Steril.*, 56(1), 1991, 142–144.
5. Azziz, R., D. Dewailly, D. Owerbach. Clinical review 56. Nonclassic Adrenal Hyperplasia: Current Concepts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 810–815.

6. Azziz, R., K. Johrer, L. Pascoe et al. Gene Analysis in Presumed 11 β -hydroxylase (11OH) Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia (NCAH). Proceedings of the 76 Annual Meeting of the Endocrine Society, Anaheim, CA, 1994, Abstract 812.

7. Baron, JJ., J. Baron. Differential Diagnosis of Hirsutism in Girls between 15–19 Years Old. *Ginekol. Pol.*, 64(5), 1993, 267–269.

8. Bouchard, P., F. Kuttann, I. Mowszowicz et al. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. A Study of Five Cases. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 96, 1981, 107–111.

9. Brautbar, C., A. Rosier, H. Landau et al. No Linkage between HLA and Congenital Adrenal Hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase Deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1979, 205–206.

10. Chang, Y. T., L. Zhang, H. S. Alkaddour et al. Absence of Molecular Defect in the Type II 3beta-hydro-

- xysteroid Dehydrogenase (3 beta-HSD) Gene in Premature Pubarche Children and Hirsute Female Patients with Moderately Decreased Adrenal 3beta - HSD Activity. *Pediatr. Res.*, 37, 1995, 820–824.
11. Chrousos, G. P., D. L. Loriaux, D. Mann et al. Late-onset 21-hydroxylase Deficiency Mimicking Idiopathic Hirsutism or Polycystic Ovarian Disease. *Ann. Intern. Med.*, 96, 1982, 143–148.
 12. Dewailly, D., M. C. Vantyghem-Haudiquei, C. Sainsard et al. Clinical and Biological Phenotypes in Late-onset 21-hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63, 1986, 418–423.
 13. Eberlein, W., A. Bongiovanni. Congenital Adrenal Hyperplasia with Hypertension: Unusual Steroid Pattern in Blood and Urine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 15, 1955, 1531–1534.
 14. Feldman, S., L. Billaud, J. C. Thalabard et al. Fertility in Women with Late-onset Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74, 1992, 635–639.
 15. Fiet, J., B. Gueux, M. C. Raux-Demay et al. Increased Plasma 21-deoxycorticosterone (21-DB) Levels in Late-onset Adrenal 21-hydroxylase Deficiency Suggest a Mild Defect of the Mineralocorticoid Pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 68, 1989, 542–547.
 16. Forest, M. G., Y. Morel. Formes non classiques dites "tardives" du déficit en 21-hydroxylase: diagnostic différentiel avec les hétérozygotes et conseil génétique. *Rev. Franc. Endocrinol. Clin.*, 33, 1992, 303–317.
 17. Ghizzoni, L., G. Mastorakos, A. Vottero. Spontaneous Cortisol and Growth Hormone Secretion Interactions in Patients with Nonclassic 21-hydroxylase Deficiency (NCCAH) and Control Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1996, 482–487.
 18. Hazard, J., B. Guilhaume, L. Perlemuter et al. Hypérandrogénie par déficit enzymatique surrénalien. Possibilité de grossesse. Cinq observations. *Nouv. Press. Med.*, 9, 1980, 493–496.
 19. Helmborg, A., M. T. Tusie-Luna, M. Tabarelli et al. R339H and P453S:CP21 Mutations Associated with Nonclassic Steroid 21-hydroxylase Deficiency that are not Apparent Gene Conversion. *Mol. Endocrinol.*, 1992.
 20. Höller, W., S. Scholz, D. Knorr et al. Genetic Differences between the Salt-wasting, Simple Virilizing, and Nonclassical Types of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 1985, 757–763.
 21. Ibacez, L., M. R. Bonnin, M. Zampolli et al. Usefulness of an ACTH Test in the Diagnosis of Nonclassical 21-hydroxylase Deficiency among Children Presenting with Premature Pubarche. *Horm. Res.*, 44(2), 1995, 51–56.
 22. Jayle, M. F., S. H. Weinmann, E. E. Baulieu et al. Virilisme post-pubertaire discret par déficience de l'hydroxylation en C21. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 29, 1958, 513–524.
 23. Kandemir, N., N. Yordam. Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: a Review of 273 Patients. *Acta Paediatr.*, 86(1), 1997, 22–25.
 24. Knochauer, E. S., C. Cortet-Rudelli, R. D. Cunningham et al. Carriers of 21-hydroxylase Deficiency are not at Increased Risk for Hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 479–485.
 25. Kohn, B., L. S. Levine, M. S. Pollack et al. Late-onset Steroid 21-hydroxylase Deficiency: a Variant of Classical Congenital adrenal hyperplasia.
 26. Kuhnle, U., M. Land, S. Ulick. Evidence for the Secretion of an Antimineralocorticoid in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62, 1986, 934–940.
 27. Kuttann, F., Ph. Couillin, F. Girard et al. Late-onset Adrenal Hyperplasia in Hirsutism. *N. Engl. J. Med.*, 313, 1985, 224–231.
 28. Laron, Z., M. S. Pollack, R. Zamir et al. Late-onset 21-hydroxylase Deficiency and HLA in the Ashkenazi Population: a New Allele at the 21-hydroxylase Locus. *Hum. Immunol.*, 1, 1980, 55–66.
 29. Leichter, S. B., L. S. Jacob. Normal Gestation and Diminished Androgen Responsiveness in an Untreated Patient with 21-hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42, 1976, 575.
 30. Levine, L. S., B. Dupont, F. Lorenzen et al. Cryptic 21-hydroxylase Deficiency in Families of Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 1980, 1316–1324.
 31. Levine, L. S., B. Dupont, F. Lorenzen et al. Genetic and Hormonal Characterization of Cryptic 21-hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 1981, 1193.
 32. Lobo, R. A., U. Goebelsmann. Effect of Androgen Excess on Inappropriate Gonadotropin Secretion as Found in the Polycystic Ovary Syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142, 1982, 394.
 33. Morel, Y., W. L. Miller. Clinical and Molecular Genetic Studies of 21-hydroxylase Deficiency. *Adv. Hum. Gen.*, 20, 1991, 61–68.
 34. Mota, A., G. Fonesca, I. Rebelo et al. Pubic Hair in Children and Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia. *Acta Med. Port.*, 4(4), 1991, 188–190.
 35. Motta, P., A. Catania, L. Airaghi et al. Prevalence of Late-onset Adrenal Hyperplasia in Postmenarchal Hirsutism. *J. Endocrinol. Invest.*, 11, 1988, 675–678.
 36. Owerbach, D., L. Sherman, A. L. Ballard et al. Pro-453 to Ser Mutation in CYP21 is Associated with Nonclassic Steroid 21-hydroxylase Deficiency. *Mol. Endocrinol.*, 6, 1992, 1211–1215.
 37. Pang, S., A. J. Lerner, E. Stoner et al. Late-onset Adrenal Steroid 3β-hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. I. A Cause of Hirsutism in Pubertal and Postpubertal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 1985, 428–439.
 38. Pang, S., M. A. Wallace, L. Hofman et al. Worldwide Experience in Newborn Screening for Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*, 81, 1988, 866–874.
 39. Petrunova, N., F. Martinova, Vi. Christov. HLA Genotyping in Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia, Polycystic Ovary Syndrome and Idiopathic Hirsutism. *Acta Medica Bulgarica*, 1995.

40. Reboul, Ph., R. E. Merceron, J. P. Cordray et al. Blocs enzymatiques surrénaliens à révélation tardive par déficit de la 11-hydroxylase. A propos de 29 observations. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 53, 1992, 187-195.
41. Rosenfield, R. L., J. Halke, A. W. Lucky. Dexamethasone Preparation does not Alter Corticoid and Androgen Response to Adenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 1985, 585-589.
42. Sandararaman, P. G., A. C. Ammini, M. L. Khurana et al. Late onset Adrenal Hyperplasia due to 3 beta-hydroxy-delta-5-steroid Dehydrogenase Deficiency in north Indian Hirsute Women. *Indian J. Med. Res.*, 105, 1997, 27-31.
43. Siegel, S. F., D. N. Finegold, R. Lane et al. ACTH Stimulation Tests and Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Women with Hirsutism. *N. Engl. J. Med.*, 323, 1990, 849-854.
44. Simard, J., E. Rhéaurne, R. Sanchez et al. Molecular Basis of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. *Mol. Endocrinol.*, 7, 1993, 716-728.
45. Sólyom, J., G. Gacs, K. Keszei et al. Detection of Late-onset Adrenal Hyperplasia in Girls with Peripubertal Virilization. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 115, 1987, 413-418.
46. Speiser, P. W., M. I. New, P. C. White. Molecular Genetic Analysis of Nonclassic Steroid 21-hydroxylase Deficiency Associated with HLA-B14, DRI. *N. Engl. J. Med.*, 319, 1988, 19-23.
47. Spitzer, P., I. Billaud, J. C. et al. Cyproterone Acetate versus Hydrocortisone Treatment in Late-onset Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 70, 1990, 642-646.
48. Wells, G., R. T. Jr. Acton, R. Azziz. Concordance of 21-hydroxylase Gene Ratio, Human Leukocyte Antigen Haplotyping and adrenal Testing Results in a Family with Late-onset Adrenal Hyperplasia. *J. Reprod. Med.*, 38(8), 1993, 615-620.
49. Zachmann, M., D. Tassinari, A. Prades. Clinical and Biochemical Variability of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase Deficiency. A study of 25 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 1983, 222-229.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р З. Каменов
Клиника по ендокринология,
Александровска болница
ул. „Г. Софийски“ 1, 1431 София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Z. Kamenov, MD
Clinic of Endocrinology,
State University Hospital „Alexandrovka“
1, G. Sofijski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

IV Европейски конгрес по ендокринология, Севиля, 9–13 май 1998 г. Основни проблеми на захарния диабет

Др. Ж. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

IV European Congress of Endocrinology Sevilla, 9-13th May, 1998 The Main Problems of Diabetes Mellitus

Dr. J. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia

Редовният конгрес на Европейската федерация на ендокринните дружества (EFES) се състоя в Севиля, Испания, от 9 до 13 май 1998 г. Това беше внушителен научен форум, в който участваха над 2800 ендокринолози не само от Европа, но и от останалите континенти. Конгресът се проведе в Двореца на конгресите в Севиля – комплекс, предназначен за големи научни срещи, с всички улеснения и удобства за представяне на докладите, възможности за всякакви прожекции, зали за постери и секционни заседания, изложбени площи за фармацевтичните фирми-изложители и др. При отлична организация в течение на 4 дни се изнесоха 8 пленарни лекции, 21 симпозиума по определени теми, 128 устни доклада и 1023 постера, засягащи всички раздели и направления на ендокринологията.

Проблемите на захарния диабет бяха само един раздел от общия научен информационен поток. Преобладаваха експерименталните и клиничко-аналитичните разработки, засягащи предимно фундаментални въпроси на

етиологията и патогенезата на различните форми на диабета. Една от 8-те пленарни лекции беше лекцията на проф. Ц. Кан от Жослиновия диабетен център в Бостън, САЩ, посветена на патофизиологията на инсулиновата резистентност. Той подчерта, че ако в близкото минало не знаехме нищо за причините за захарния диабет тип 2, то днес вече знаем някои неща. Поради голямата хетерогенност на този тип диабет и на инсулиновата резистентност въобще учените са концентрирали своите усилия главно върху някои по-добре очертани подтипове на заболяването, при които се очаква една основна причина за възникването им. Такъв по-особен подтип е захарният диабет тип 2 при младите (maturity-onset diabetes of the young – MODY). При него се установяват мутации в инсулиновия рецептор или мутации в гените, необходими за правилната функция на бета-клетката, гените, които кодират някои нейни ензими, като глюкокиназа, хепатоцит-нуклеарните фактори 1 и 4 (HNF-1, HNF-4). Екипът на проф. Кан е успял

да създаде експериментален модел на тези генетични нарушения у мишки, 40% от които са развили захарен диабет след 4 до 6 месеца. Те са имали с 50% намалена активност на инсулиновия рецептор и на инсулин-рецепторния субстрат, изразена инсулинова резистентност, компенсаторна хиперплазия на бета-клетките и 5 до 250 пъти повишена инсулинемия в сравнение с контролите. Тези генетични нарушения обясняват механизма за поява на диабет тип MODY. При обичайните форми на захарен диабет тип 2 се приема наличието на мултиплен полиморфизъм на гените, към които се прибавят известните неблагоприятни фактори на средата.

В устния доклад на Ф. Фрогел от Лил, Франция, въпросът за генетиката на захарния диабет тип MODY получи по-нататъшно развитие. Той установява три различни форми на този подтип в зависимост от това, в кои гени са мутациите. Мутациите в HNF-4 гена, който е разположен в хромозома 20_q, той определя като причина за диабет MODY-1, мутациите в глюкокиназияния ген, разположен в хромозома 7_p – като причина за диабет MODY-2, а мутациите в HNF-1 гена, разположен върху хромозома 12_q – като причина за диабет MODY-3. Според него възможни са и други подтипове на тази особена форма диабет във връзка с мутации и на други гени.

В скринингови генетични проучвания на относително затворена мексикано-американска диабетна популация е открит нов locus, отговорен за възникването на захарен диабет тип 2, който е разположен върху хромозома 2.

В доклада на Ж. Велхо от Париж, Франция, се подчерта, че намалената секреция на инсулин при захарен диабет тип MODY се дължи на мутация на гена на ензима глюкокиназа. Този ензим се намира в бета-клетката и в чернодробните клетки и участва в първите етапи от усвояването на глюкозата в тях. При повишаване на кръвната захар се увеличава активността на ензима и бета-клетката започва да усвоява глюкоза. Това служи както като сигнал за секреция на инсулин, така и като енергия за неговото производство. Лицата с генетичен дефект, при който глюкокиназата е намалена или с намалена актив-

ност, не могат да секретират инсулин при покачване на кръвната захар – развива се инсулинов дефицит въпреки хипергликемията, т. е. възниква захарен диабет.

В доклада на Б. Торенс от Лозана, Швейцария, се посочи още един механизъм, участващ в генезата на захарен диабет тип 2. При експериментален диабет, отговарящ на тип 2 у човека, се съобщава намалено количество на глюкозияния транспортер GLUT-2, който се намира в бета-клетката и който трябва да прехвърли глюкозата през мембраната на клетката, за да се усвои. Опитните животни с ниско ниво на GLUT-2 са със захарен диабет, намалена инсулинова секреция и повишено ниво на глюкоза. Очевидно и тук неусвояването на глюкоза от бета-клетката влошава нейната нормална функция и адекватна секреция на инсулин.

Й. Маасен и сътр. от Амстердам, Холандия, описаха нов подтип захарен диабет, означен като „диабет и глухота, онаследявани от майката“ (maternally inherited diabetes and deafness – MIDD). Той се появява между 16 и 69 годишна възраст (средно 35 години), като намаленото възприемане на високите тонове от ухото предшества появата на диабета. Клинически този тип диабет варира между тип 1 (бързо начало и нужда от инсулин) и тип 2 (бавно начало и диета или орални препарати). Дължи се на мутация на позиция 3243 в транспортната РНК на ДНК на митохондриите. Тази мутация нарушава инсулиновата секреция на бета-клетките, като се установява липса на първата, бърза фаза на инсулиновата секреция, докато втората ѝ фаза е нормална. Тази форма е рядка, като авторите са я установили в едва 1,3% от проучените от тях 1300 болни от захарен диабет тип 2.

Ролята на инсулиновите аналози в лечението на диабета беше очертана от Дж. Боли от Перуджа, Италия. Тя представи бързодействащия инсулинов аналог – lispro, който се отличава с по-бърза резорбция и овладява по-бързо и за по-кратко време постпрандиалната хипергликемия. Подчертана беше обаче необходимостта от дългодействащи инсулинови аналози, които да се съчетаят с този бързодействащ аналог, за да се имитира напълно физиологичната секреция на инсулин в

денонощието. Засега базалната инсулинова секреция може да се имитира чрез постоянна подкожна инсулинова инфузия с инсулинови помпи, но това лечение е скъпо и трудно за масово приложение. В ход са изследванията върху два дългодействащи аналога, единият водноразтворим – НОЕ 91, а другият ацилиран – NN 304, които може би ще потвърдят своите предимства, а именно: по-удължено действие, плоска инсулинемична крива и по-добра възпроизводимост на ефекта в сравнение с досегашните дългодействащи инсулини. Бъдещият подход за лечение на захарен диабет тип 1 вероятно би бил бързодействащ аналог преди всяко хранене плюс дългодействащ аналог веднъж дневно.

Докладите на Е. Гейл от Бристол, Великобритания, и А. Фалорни и сътр. от Перуджа, Италия, бяха посветени на превенцията на захарния диабет тип 1. Както е добре известно, този тип диабет се дължи на автоимунен процес, унищожаваш бета-клетките. Дългият предклиничен период преди появата на диабета, но с положителни антитела в кръвта, позволява прилагане на терапевтични средства, които да спрат автоимунния процес. Засега се изпитват клинично три подхода – парентерално прилагане на инсулин, орален инсулин, орален инсулин и никотинамид. Никотинамидът е водноразтворим витамин от групата В, прекурсор на високоенергийната молекула никотинамид-динуклеотид (NAD), участваща в много биохимични процеси. Нейното протективно действие спрямо бета-клетката е

описано още през 1947 г. при експериментален диабет у плъхове, получен с алоксан или стрептозотоцин. Никотинамидът е чистач на свободни радикали, той потиска вътреядрения ензим поли-АДФ-рибозна полимераза и повишава енергетичния потенциал на клетките. Може би това са механизмите за неговия предпазен ефект върху бета-клетката. В момента се провежда международното проучване ENDIT, при което се дава никотинамид или плацебо на 528 първостепенни родственици на болни от диабет, които имат установени островноклетъчни антитела. Резултатите от това проучване ще станат известни през 2002 г.

В друго международно проучване с предпазна цел се дава орален инсулин. В предшестваша проучвания при мишки с генетичен диабет е установено, че оралното приемане на инсулин може да потисне появата на захарен диабет тип 1. При 120 лица, първостепенни родственици на болни от захарен диабет тип 1, които имат положителни антитела спрямо GAD 65 и/или IA 2 (маркери за диабет тип 1), ще се прилагат 15 мг (400 Е) орален инсулин дневно заедно с друг поддържащ протеин в продължение на 5 години. През това време опитните лица ще бъдат под непрекъснат контрол по отношение имунните и метаболитните показатели. След изтичане на този срок ще станат известни окончателните резултати. Тези превантивни методи дават надежди за бъдеща широка профилактика на захарния диабет тип 1 сред застрашените контингенти по един достъпен начин.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Драгомир Коев
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
София 1303, ул. „Д. Груев“ 6

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dragomir Koev
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало

Х. Бохчелян, Л. Коева

Клиника по ендокринология, Медицински университет – Варна

Identification of Risk Factors for the Complicated Diabetic Foot

H. Bohchelian, L. Koeva

Clinic of Endocrinology, Medical University – Varna

Резюме

Проведено е проучване тип случай-контрола с цел идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало. Обект на изследването са 182 болни със захарен диабет тип 1 и 2: случаи (група А) – 42 болни с предходни и сегашни язви на стъпалото; контроли (група Б) – 140 диабетици без язви на стъпалото. Оценени са степента на контрол на захарния диабет и наличните диабетни усложнения. Изследвани са кръвна захар, HbA_{1c}, липиден профил. Проведени са остеодензитометрия, електромиография, рентгеново и радиоизотопно изследване на стъпалата. Осъществен е анализ на улцеративния риск в двете изследвани групи. Установено е, че лошият диабетен контрол, хроничните диабетни усложнения и намалената костно-минерална плътност са индикатори на улцерогенен риск и усложнено диабетно стъпало. Контролът на костната плътност при диабетици би могъл да се включи към останалите параметри на диабетен контрол. Остеодензитометрията е от значение за ранната диагноза и профилактиката на усложненото диабетно стъпало.

Abstract

The aim of the study is the identification of the risk for complicated diabetic foot. A case - control study is carried out. The object of investigation are 182 type 1 and 2 diabetics subdivided into two groups: group A (cases) – 42 patients with present and former foot ulceration; group B (controls) – 140 diabetics without ulceration. The degree of control and diabetic complications are assessed. Blood glucose level, HbA_{1c}, lipid profile are investigated. Osteodensitometry, electromyography, x-ray and isotopic investigation of the feet are carried out. The ulcerative risk in the two groups is analysed. Data are obtained, that poor diabetic control, chronic diabetic complications and osteopenia are predictors for foot ulceration. Osteometry could be one of obligatory investigations in assessment of diabetic control. Bone density measurement is necessary for early diagnosis and prevention of diabetic foot complications.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетно стъпало, стъпални улцерации, рискови фактори.

KEY WORDS: diabetic foot, foot ulceration, risk factors.

Все още липсва единна концепция относно констелацията, прогнозираща усложнено диабетно стъпало, и индивидуалния риск от стъпални улцерации. През последните години са проведени проучвания, доказващи възможността за предсказване на бъдещи стъпални язви (20, 22). Използвани са различни техники – повечето от тях се отнасят до диагностициране на признатите за рискови симптоми на диабетна полиневропатия и макроангиопатия (22–24). Липсват данни относно стойността на остеопенията като рисков фактор за диабетни улцерации.

С оглед на това е проведено проучване със следната цел: идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало.

ПОСТАНОВКА НА ПРОУЧВАНЕТО

Проучване тип случай-контрола. Сравнени са някои клинични характеристики и потенциални рискови фактори в две основни групи – с улцерации (случай) и без улцерации (контроли).

ПАЦИЕНТИ

Обект на изследването са 182 болни със захарен диабет (ЗД) тип 1 и 2, разделени в две групи, уеднаквени по пол и възраст и индекс на телесната маса (ИТМ):

1. Случай (група А) – 42 болни с предходни и сегашни язви на стъпалото; 9 от болните са със ЗД тип 1, 33 са със ЗД тип 2.

2. Контроли (група Б) – 140 диабетици без язви на стъпалото; 7 от болните са със ЗД тип 1, 133 са със ЗД тип 2.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Оценени са степента на контрола на захарния диабет и наличните диабетни усложнения чрез:

1. Клинично изследване:
– анамнеза – продължителност на забо-

ляването; антидиабетна и друга придружаваща терапия; предходни язви на стъпалото; наличие на диабетна нефропатия (ДН), диабетна ретинопатия (ДР), диабетна полиневропатия (ДП); сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания; други придружаващи заболявания; физическа активност; предходни фрактури; социално-битови условия; тютюнопушене; прием на алкохол; фамилен анамнез;

– соматичен статус.

2. Биохимични показатели: пре- и постпрандиални кръвни захари; HbA_{1c}; глюкозурия/24 ч, ацетон в урината, холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол, серумен креатинин, урея, микроалбуминурия, креатинов клирънс, общ белтък, АСАТ, АЛАТ, серумна алкална фосфатаза, плазмен калций, плазмен фосфор, 24-часова екскреция на калций и фосфор в урината.

3. Инструментални изследвания:

– доплерография на съдовете на долните крайници – измерен е доплеровият стъпално-брахиален пресионен индекс (ДСБПИ) с оглед оценка наличието на периферна диабетна макроангиопатия (ПДМА);

– измерване на транскутанното кислородно напрежение (TсрО₂) в областта на стъпалото;

– електромиографско изследване;

– изследване на вибрационната чувствителност с биотензиометър по Rydel-Seiffer;

– измерване на костно-минералното съдържание (КМС) и костно-минералната плътност (КМП). Използван е методът на моноенергийна рентгенова абсорбциометрия с Osteometer DTX-100. Измерването на КМС и КМП е осъществено в дисталната част на radius и ulna и ултрадисталната част на radius. Резултатите са представени като g/cm²; Z и T-score, представляващи стандартните отклонения (SD) от нормата за съответната възраст (Z-score) и стандартното отклонение от пиковата костна маса (T-score). Интерпретацията е осъществявана на базата на приетите критерии за степени на намалена костна плътност:

а) норма – КМП е до -1 SD от средната стойност на пикова костна маса при млади здрави жени;

б) намалена костна плътност (остеопения) – при КМП между -1 и $-2,5$ SD;

в) остеопороза – при КМП под $-2,5$ SD; – рентгеново изследване. Осъществени са рентгенографии на поясни прешлени, стъпала (странична, лицева рентгенография), тазобедрени стави;

– радиоизотопно изследване (при необходимост):

а) радионуклидна ангиография;

б) планарна костна сцинтиграфия с метилендифосфонат, маркиран с технеций (MDP-Tc-99m);

в) имуносцинтиграфия с антигранулоцитно антитяло (BW 250/183), маркирано с Tc-99m.

РЕЗУЛТАТИ

Показателите на болните от двете сравнявани групи (със и без стъпални улцерации) са представени в таблица 1 и на фиг. 1 и 2.

Оценката на улцерогенния риск е осъществена в два етапа:

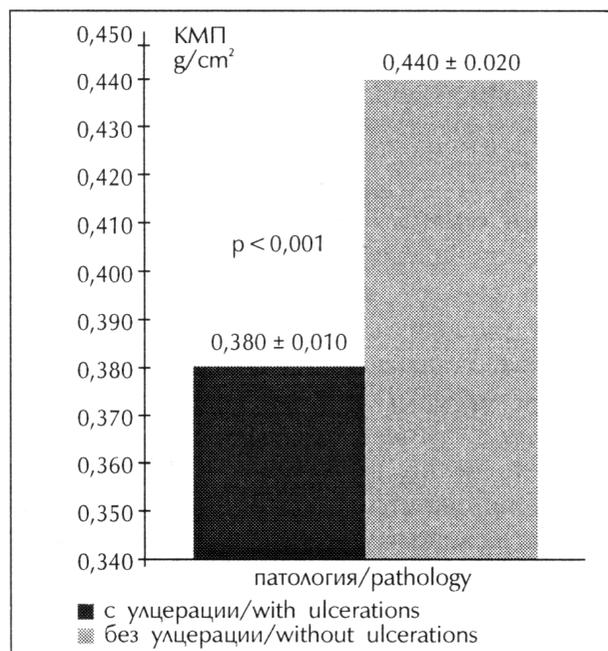
– приложен е първоначален статистически анализ чрез t-теста на Student-Fisher. Оценени са показателите, при които е налице достоверна разлика в двете групи (таблица 1);

– част от показателите, при които е налице достоверна разлика, са подложени на допълнителен анализ – изчислен е релативният риск по Mantel-Haenszel (таблица 2).

ОБСЪЖДАНЕ

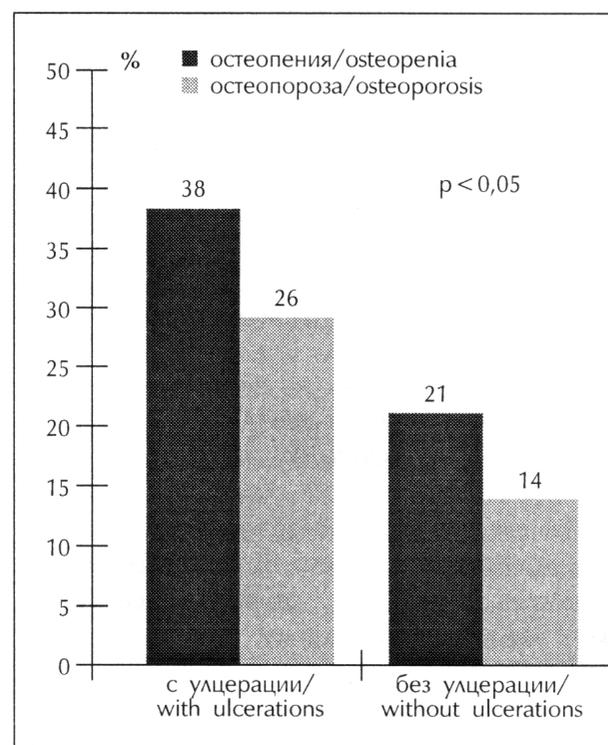
Съществуват редица изследвания върху симптоматичния стадий на диабетното стъпало. У нас проучвания в тази област са осъществени от Л. Дянков (1, 2, 3, 4, 13). И днес диабетното стъпало продължава да бъде едно от направленията в диабетологията, трайно фокусиращо усилията за адекватна диагноза, лечение, обучение и профилактика.

Известни са тежките последствия от нелекуваното и усложнено диабетно стъпало – както в индивидуален здравен, така и в социален икономически аспект. Инвалидизацията,



Фиг. 1. Костно-минерална плътност при болни със и без стъпални улцерации

Fig. 1. Bone mineral density in patients with and without foot ulcerations



Фиг. 2. Честота на остеопенията и остеопорозата при болни със и без стъпални улцерации

Fig. 2. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in patients with and without foot ulcerations

Таблица 1. Основни характеристики на изследваните диабетно болни със и без стъпални улцерации
Table 1. Basal characteristics of the investigated diabetic patients with and without foot ulceration

Показатели Characteristics	Мерни единици Measures	Група А – болни със стъпални улцерации (случаи) n = 42 Group A – with foot ulceration (cases)	Група Б – болни без стъпални улцерации (контроли) n = 140 Group B – without foot ulceration (controls)	P
Средна възраст/Mean age	години/years	54,3 ± 6,2	53,5 ± 5,2	> 0,05
Продължителност на ЗД/ Duration of diabetes	години/years	17,8 ± 9,5	5,8 ± 2,5	< 0,001
Индекс на телесната маса/ Body mass index	kg/m ²	23,9 ± 1,8	24,4 ± 1,5	> 0,05
Кръвна захар/Blood sugar	mmol/l	14,7 ± 1,3	7,5 ± 1,4	< 0,001
HbA _{1c}	%	11,4 ± 1,8	8,1 ± 1,2	< 0,05
Холестерол/Cholesterol	mmol/l	7,4 ± 1,3	5,1 ± 0,9	< 0,001
HDL-холестерол/HDL-cholesterol	mmol/l	0,8 ± 0,2	0,95 ± 0,1	< 0,05
LDL-холестерол/LDL-cholesterol	mmol/l	4,9 ± 0,8	3,1 ± 0,6	< 0,001
Вибрационен усет/ Vibration perception threshold		3 ± 1	4 ± 1	< 0,001
ДСБПИ/Dopler ankle Brachial pressure index		0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	< 0,001
Кислородно тъканно напрежение/ Transcutaneous oxygen tension	%	90 ± 1,6	92 ± 1,5	< 0,05
КМП/Bone mineral density	g/cm ²	0,380 ± 0,010	0,440 ± 0,020	< 0,001
Диабетна полиневропатия/ Diabetic polyneuropathy	%	68	44	< 0,001
Периферна макроангиопатия/ Peripheral macroangiopathy	%	64	23	< 0,001
Диабетна ретинопатия/ Diabetic retinopathy	%	62	43	< 0,001
Микроалбуминурия/Microalbuminuria	%	61	42	< 0,001
Остеопения/Osteopenia	%	38	21	< 0,05
Остеопороза/Osteoporosis	%	26	14	< 0,05
Суха кожа/Dry skin	%	76	31	< 0,001
Оток на стъпалото/ Foot oedema	%	15	19	> 0,05
Стъпални деформации/ Foot deformity	%	32	8	< 0,001
Тютюнопушене/Smoking	%	45	15	< 0,001

нетрудоспособността, влошеното качество на живот, големите икономически разходи, продължителният стационарен престой са само част от тежките проблеми на крайната фаза на диабетното стъпало (9, 10, 12, 19, 21). Клиничното наблюдение доказва, че най-ефективното лечение на диабетното стъпало е неговата профилактика (14, 15, 18, 19).

Ефективността на превантивните мерки е в зависимост от ранното откриване на болните с повишен риск за диабетно стъпало. Затова проблемът за високорисковите болни и въвеждането на прогностични критерии е особено актуален. Интересът е насочен към създаване на практически приложим модел за ранно прогнозиране на риска от стъпално-диа-

Таблица 2. Потенциални рискови фактори за стъпални улцерации – оценка на релативния риск
Table 2. Potential risk factors for foot ulcerations – evaluation of relative risk

Показатели Characteristics	Болни със стъпални улцерации Patients with foot ulceration	Болни без стъпални улцерации Patients without foot ulceration	Релативен риск Relative risk (RR)	95% интервал на доверителност 95% confidence interval	P
Диабетна полиневропатия/ Diabetic polyneuropathy	28/42	61/140	2,40	1,52–2,50	< 0,05
Периферна макроангиопатия/ Peripheral macroangiopathy	26/42	60/140	2,26	1,46–2,40	< 0,05
Остеопороза/Osteoporosis	12/42	20/140	1,80	1,24–2,10	< 0,05
Остеопения/Osteopenia	16/42	34/140	1,62	1,15–2,05	< 0,05
Лош гликемичен контрол/ Poor glycaemic control	15/42	32/140	1,60	1,20–1,80	< 0,05
Диабетна ретинопатия/ Diabetic retinopathy	15/42	33/140	1,58	1,16–2,10	< 0,05
Микроалбуминурия/ Microalbuminuria	27/42	57/140	1,55	1,22–2,00	< 0,05
Тютюнопушене/Smoking	19/42	21/140	1,50	1,12–1,90	< 0,05
Стъпални деформации/ Foot deformity	18/42	44/140	1,45	1,02–1,80	< 0,05
Суха кожа/Dry skin	17/42	43/140	1,30	1,10–1,70	< 0,05

бетни улцерации и идентифициране на неговите носители. Освен в теоретичен аспект предполагаемите причинно-следствени връзки – диабетна полиневропатия, макроангиопатия/диабетно стъпало, са важни и в практически план. На тяхна основа са търсени предиктори за бъдещ риск от диабетно стъпало. Това от своя страна определя методите и апаратните изследвания за регистрация на тези детерминанти. Както и в другите области на превантивната медицина, и тук са необходими познания относно: етиопатогенетични механизми ⇒ субклинични симптоми ⇒ начини за тяхното регистриране ⇒ клинични симптоми ⇒ начини за тяхното регистриране.

В областта на диабетното стъпало съществуват редица високоспецифични и сензитивни методи за регистриране и обективизиране на клиничните симптоми. Известни са резултатите от проучвания в тази област. Според P. R. Olmos et al. (1995) промените в пресионния и вибрационния усет могат да служат като потенциален предиктор на стъпални улцерации. Доплеровото изследване, белезите на диабетна полиневропатия и макроангиопатия, високият HbA_{1c}, микроалбуминурията, ретинопатията и

намаленият пресионен индекс, липсата на Ахилови рефлексии са значими предиктори за стъпални язви и ампутации (14, 20, 22).

Все още дискуссионни са субклиничните механизми и симптоми на диабетното стъпало, както и начините за тяхното долавяне. През последните години костната плътност при захарен диабет е обект на нарастващ интерес (5, 7, 11, 12, 16, 17). Липсват данни относно използването на остеопенията и остеопорозата като маркери за улцерогенен риск. Настоящото проучване изследва някои рискови фактори, свързани с по-висока вероятност за стъпални улцерации, и прогностичното значение на понижена костна плътност за риск от диабетно стъпало. Остеоденситометрията е включена в задължителния набор от изследвания, проведени при диабетно болните от група А и група Б.

Сравнителният анализ на честотата на потенциалните улцерогенни рискови фактори в групите със и без улцерации установява значими различия по отношение на следните показатели (таблица 1): диабетна полиневропатия, диабетна периферна макроангиопатия, остеопения, остеопороза, лош контрол на захарния диабет, диабетна ретинопатия, микроалбумину-

рия, дислиппротеинемия, стъпални деформации, суха кожа.

Резултатите от проведеното изследване доказват, че в групата със стъпални улцерации болните са с по-нисък вибрационен усет, по-нисък СБПИ, по-ниско кислородно тъканно напрежение, по-голяма продължителност на диабета. В група А кръвната захар, HbA_{1c}, холестеролът, LDL-холестеролът са значимо по-високи, по-често е наличието на стъпални деформации, суха кожа, тютюнопушене.

Изследването на релативния риск (таблица 2) доказва прогностичната стойност за стъпални улцерации на следните фактори: диабетна полиневропатия, периферна макроангиопатия, остеопороза, остеопения, ретинопатия, микроалбинурия, стъпални деформации, тютюнопушене, суха кожа.

Това дава основание за извода, че по-голямата давност, лошият контрол на диабета и хроничните съдови усложнения са значими прогностични фактори за поява на язви на стъпалата. Диабетната полиневропатия, периферната макроангиопатия, стъпалните деформации и тютюнопушенето при изследваните болни са свързани с по-висок улцерогенен риск. Получените данни са в потвърждение на изследванията на други автори, проучващи влиянието на различни параметри върху риска от стъпални улцерации (20, 22).

Новост в проучването е включването на остеопенията като потенциален улцерогенен рисков фактор.

Настоящото наблюдение изследва предиктивната стойност на остеопенията с оглед идентификация на болните с повишен риск от диабетно стъпало. Установена е намалена КМП в значима корелация с появата на стъпалните улцерации. Налице е намаление на КМП в група А – болни с язви на стъпалото, при сравнение с група Б – диабетици без язви (таблица 1, фиг. 1). Относителният дял на болните с остеопения (38% срещу 21%) и остеопороза (26% срещу 14%) в групата с улцерации е достоверно по-висок ($p < 0,05$ – таблица 1, фиг. 2). Изследването на релативния риск за стъпални улцерации в група А и група Б доказва статистически значимата връзка между намалената костна плътност и появата на язви (релативен риск при наличие на остеопения – 1,62,

$p < 0,05$; релативен риск при остеопороза – 1,80, $p < 0,05$).

На тази основа диабетната остеопения би могла да бъде разглеждана като допълнителен фактор за развитие на усложнено диабетно стъпало.

Диабетната остеопения е само един от маркерите на преулцеративно състояние. Нейната стойност трябва да се разглежда в контекста на вече признатите рискови фактори за диабетно стъпало – диабетна полиневропатия и периферна макроангиопатия.

Резултатите от изследването позволяват извода, че у диабетно болни с ДП и ДПМА остеопенията е важен и леснодоказван рисков фактор за язви на стъпалото. Остеодензитометрията е лесноизпълним, достъпен, неинвазивен метод за идентифициране на болните с намалена костна плътност и с риск от диабетно стъпало. Проучването предлага въвеждането на остеопенията като нов, допълнителен предиктор за улцерогенен риск (като точната интерпретация изисква регистрация и на ДП и ДПМА), а метода на неговото установяване – остеодензитометрията, като задължителен метод от общия протокол на диабетен контрол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Лошият диабетен контрол, диабетната полиневропатия и ретинопатия, периферната макроангиопатия, микроалбинурията, стъпалните деформации са индикатори на висок улцерогенен риск и усложнено диабетно стъпало. Техните носители подлежат на по-нататъшна специализирана ендокринологична помощ.

- Установява се значима връзка между степента на намаление на КМП и появата на диабетни улцерации. Делът на болните с остеопения и остеопороза в групата с предходни и настоящи язви на стъпалото е значимо по-висок от този при диабетици без стъпални улцерации. Заедно с диабетната полиневропатия и периферната макроангиопатия остеопенията и остеопорозата са най-честият фактор за улцерогенен риск и усложнено диабетно стъпало. Задължително е адекватното лечение на намалената костна плътност като част от комплексното лечение на диабета.

• Оценката на костната плътност при диабетици би могла да се включи към останалите параметри за степен на диабетен контрол. Остеодензитометрията следва активно и насо-

чено да се провежда при болни със захарен диабет с оглед ранна диагноза и профилактика на диабетното стъпало и неговите усложнения.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Дянков, Л. Рентгенова диагностика на ендокринните заболявания. Медицина и физкултура, С., 1990, 159.
2. Дянков, Л. Диабетна остеоартропатия. *Съвременна медицина*, 30, 1979, 2, 106–109.
3. Дянков, Л. Костните лезии при диабетната гангрена и тяхната рентгенова диагноза. *Вътрешни болести*, 1971, 5, 55–62.
4. Игнатов, А., Л. Дянков, Л. Величков, Л. Пампулов, М. Гаврилов, Д. Андреев. Радиоизотопна диагностика изменений костей стопы при диабете. *Медицинская радиология*, 1979, 6, 34–38.
5. Buyschaert, M., F. Cauwe, J. Jamart, C. Brichant, P. De Coster, A. Magnan, J. Donckier. Proximal Femur Density in Type 1 and 2 Diabetic Patients. *Diabete et Metabolisme*, 18, 1992, 1, 32–7.
6. Bresater, L. E., L. Welin, B. Romanus. Foot Pathology and Risk Factors for Diabetic Foot Disease in Elderly Men. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 32, 1996, 1–2, 103–109.
7. Burkhardt, R., W. Moser, R. Bartl, G. Mahl. Is Diabetic Osteoporosis due to Microangiopathy? *Lancet*, 1, 1981, 844.
8. Caputo, G. M., P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht, G. W. Gibbons, A. W. Karchmer. Assessment and Management of Foot Disease in Patients with Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 331, 1994, 13, 854–680.
9. Catanzariti, A. R., E. L. Blitch, L. G. Karlock. Elective Foot and Ankle Surgery in the Diabetic Patient. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 34, 1995, 1, 23–41.
10. Cormier, J. M., F. Cormier, J. M. Fichelle, J. M. Arzelle, P. Trevidic. Diabetic Arteriopathy of the Lower Limbs. *Chirurgie*, 121, 1996, 2, 133–136.
11. Cotrozzi, G., P. Relli. Osteoporosis. Current Advances in Etiopathogenesis, Diagnosis and Therapy. I. Etiopathogenesis and Diagnosis. *Clin. Ter.*, 144, 1994, 3, 251–263.
12. De Fronzo, R. A., C. Reasner. The Diabetes Control and Complications Trial Study: Implications for the Diabetic Foot. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 33, 1994, 6, 551–556.
13. Diankov, L. Die Radiologie der diabetischen Osteoarthropathie. In: *Osteologie actuel VIII* (Hrsg. M. Reiser et al.). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1994, 395–399.
14. Edmonds, M. E., P. J. Watkins. The Diabetic foot. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Eds. K. G. M. M. Alberti, R. A. De Fronzo, H. Keen, P. Zimmet. John Wiley and Sons Ltd., 1992, 1536–1546.
15. Enderle, M. D., H. U. Harling, D. Luft. The Diabetic Foot Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*, 121, 1996, 40, 1236–1242.
16. Forst, T., A. Pfitzner, P. Kann, B. Schehler, R. Lombmann, H. Schafer, J. Andreas, A. Bockich, J. Beyer. Peripheral Osteopenia in Adult Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabet. Med.*, 12, 1995, 10, 874–879.7.
17. Genant, H. K., T. Fuerst, K. G. Faulkner, C. C. Gluer. Evaluating Bone Density for Osteoporosis. *Am J Roentgenol*, 167, 1996, 6, 1589–1590.
18. Giacalone, V. F., S. M. Krych, L. B. Harkless. The University of Texas Health Science Center at San Antonio: Experience with Foot Surgery in Diabetics. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 33, 1994, 6, 590–597.
19. Giurini, J. M., B. I. Rosenblum. The Role of Foot Surgery in Patients with Diabetes. *Clinics in Podiatric Medicine & Surgery*, 12, 1995, 1, 119–127.
20. Jones R. B., E. G. Regory, K. J. Murray, D. M. Titterington, SP Allison. A Simple Rule to Identify People with Diabetes at Risk of Foot Ulceration. *Practical Diabetes*, 12, 1995, 6, 256–258.
21. Matsuda, A. Gangrene and Ulcer of the Lower Extremities in Diabetic Patients. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 1994, 24 Suppl, S209–S213.
22. Olmos, P. R., S. Cataland, T. M. O'Dorisio, C. A. Casey, W. L. Smead, SR Simon. The Semmes-Weinstein Monofilament as a Potential Predictor of Foot Ulceration in Patients with Noninsulin-dependent Diabetes. *American Journal of the Medical Sciences*, 309, 1995, 2, 76–82.
23. Plummer, E. S., S. G. Albert. Focused Assessment of Foot Care in Older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 44, 1996, 3, 310–313.
24. Reinherz, R. P., E. A. Cheleuitte, J. G. Fleischli, M. Hill. Identification and Treatment of the Diabetic Neuropathic Foot. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 34, 1995, 1, 74–78.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Хрипсима Бохчелян
Клиника по ендокринология, МУ – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55, 9002 Варна

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Hripsime Bohchelian, MD
Clinic of Endocrinology, Medical University
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria

Клиничен и патоморфологичен анализ върху вторичните следоперативни рецидиви на някои тиреоидни заболявания

М. Велков, Ив. Мендизов, Г. Дашев

Клиника по ендокринна хирургия, Лаборатория по патоморфология,
Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

Clinical and Pathomorphological Analysis of the Secondary Postoperative Recurrences of Some Thyroid Diseases

M. Velkov, Iv. Mendizov, G. Dashev

Clinic of Endocrine Surgery, Laboratory of Pathomorphology,
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Анализират се 61 пациенти с рецидивни тиреоидни заболявания, оперирани за трети път в Клиниката по ендокринна хирургия за периода 1985–1996 г. Разпределението по пол и възраст включва 8 мъже на възраст от 17 до 59 г. (39,6 г.) и 53 жени на възраст от 15 до 73 г. (42,7 г.).

Всички 61 болни са реоперирани по повод следните заболявания: нодозна рецидивна струма – 42 случая, рецидивиращ тиреоидит на Хашимото – 1 случай, рецидивна Базедова болест – 2 случая, рецидивна базедофицирана струма – 4 случая, чуждо тяло – 3 случая, лимфни метастази при тиреоиден карцином – 8 случая, комплетна тиреоидектомия – 1 случай.

Цел на проучването е: анализиране характера на вторичния тиреоиден рецидив,

Abstract

The study group included 61 patients with recurrent thyroid diseases reoperated twice in the Clinic of Endocrine Surgery for the period 1985 – 1996. The distribution according to sex and age included 8 males aged from 17 to 59 (39.6 years average age) and 53 females aged from 15 to 73 (42.7 years average age).

All patients were reoperated by reason of the following diseases: nodular recurrent goiter – 42 cases, recurrent Hashimoto thyroiditis – 1 case, recurrent Graves' disease – 2 cases, recurrent multifocal thyroidal autonomy – 4 cases, alien corpuscle – 3 cases, regional lymphogland metastases from thyroid carcinoma – 8 cases, secondary thyroidectomy – 1 case.

The aim of the study was to analyse the characteristics of secondary thyroid recurrences,

давността на възникване след втората операция, връзката му с радикалността на реоперацията, субституиращата хормонотерапия и фамилната обремененост на пациентите.

Успоредно с клиничното изследване е проведено патоморфологично проучване на всички хистологични препарати, целящо да установи морфологичния субстрат на вторичния тиреоиден рецидив и да формира индивидуализиран критерий на поведение при различните рецидивни тиреоидни заболявания. Давността на втория рецидив при пациентите с нодозна рецидивна струма в 9 случая е бил до 6 месеца, в 9 случая – до 1 година, и в 15 случая – до 5 години. При 35 от 61 пациенти се е касало за възникване на псевдорцидив (фалшив, лъжлив рецидив), съставляващ 57,37%. Медикаментозна профилактика на рецидива с тиреоидни препарати е прилагана едва при 15 болни (24,59%). Фамилна обремененост е установена при 10 пациенти (16,39%).

Наличието в първата оперативна находка на морфологични белези като – преобладаване на микрофоликули, наличие на микронодули, вторична папилиферност, усилена пролиферативна реакция на фоликуларните структури – са важен сигнален белег, че пролиферативните процеси в щитовидната жлеза на са затихнали и възможностите за рецидив са особено големи.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоиден рецидив, реоперация, патоморфологично изследване, хормонална терапия.

Критериите за дефиниране на понятието „рецидив“ се различават значително от статия до статия и се базират на палпаторната находка и на сцинтиграфските изследвания (21, 10, 12). Само съвременните ретроспективни проучвания включват ехографските изследвания за откриване на рецидиви (18).

Според Н. Dralle (6) рецидивите биват истински (оригинални) и фалшиви (викариращи или псевдорцидиви). Истинските възникват откъм страната на първата операция и се появяват в интервал 20–30 години след нея, а псевдорцидивите възникват в контралатерал-

the appearance period after the second surgery in connection to the extent of reoperation, hormone replacement therapy and family history.

The pathomorphological investigation of all histological specimen was made parallel with the clinical study. Its aim was to establish the morphological substrate of the secondary thyroid recurrences and to create some individual criteria in respect to different recurrent thyroid diseases. The appearance period of second recurrences concerning the patients with nodular recurrent goiter was up to 6 months in 9 cases, up to 1 year in 9 cases and up to 5 years in 15 cases. 35 out of 61 patients had pseudo-recurrence (57.37%). Prophylaxis with thyroid hormones was applied only in 15 patients (24,59%). Family predisposition was established in 10 cases (16.39%).

Morphological signs in the primary operative findings as prevalence of microfollicles, presence of micronodules, secondary papilliferity, stronger proloferative reaction of the follicular structures appeared very important markers for the persisting process in the thyroid. The possibility for a recurrent development in these cases seemed extremely high.

KEY WORDS: thyroid recurrence, reoperation, pathomorphological investigation, hormone therapy.

ния лоб при едностранна резекция за период до 10 години след първата операция. Проф. Ив. Мендизов дефинира „лъжливия“ рецидив като възникващ след нерадикално проведена резекция на щитовидната жлеза в първите 2–6 месеца след нея, докато истинските рецидиви се появяват след правилно и радикално проведено хирургично лечение (2). V. Bay разглежда фалшивия рецидив като нарастване на недокоснат тиреоиден лоб след първата операция (3).

При пациенти, подложени на по-икономична тиреоидна резекция от тиреоидекто-

мия по повод доброкачествени или злокачествени тиреоидни заболявания, потенциално съществува риск от рецидив или остатъчно заболяване в оставащата тиреоидна тъкан (19).

Честотата на рецидивите след тиреоидни операции за ендемична струма със и без автономия варира от 1,7 до 26% с превантивно лечение и между 10 и 80% без превантивно лечение (20, 11, 16).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1985–1996 г. в Клиниката по ендокринна хирургия трикратно са оперирани 8 мъже на възраст от 17 до 59 г. (39,6 г.) и 53 жени на възраст от 15 до 73 г. (42,7 г.). Всички 61 пациенти са реоперирани по повод на следните рецидивни тиреоидни заболявания: нодозна струма – 42 болни, тиреоидит на Хашимото – 1 болен, Базедова болест – 2 болни, базедофицирана струма – 4 болни, чуждо тяло – 3 болни, лимфни метастази след тиреоидектомия при тиреоиден карцином – 8 болни, комплетна тиреоидектомия след резекция за тиреоиден карцином – 1 болен.

Първичната оперативна намеса е извършвана в Клиниката по ендокринна хирургия в 12 случая, а вторичната интервенция (преди втория хирургичен рецидив) – в 26 случая. Обемът на операция при нодозната рецидивна струма най-често е включвал едностранна субтотална ререзекция – в 27 случая, следван от субтотална ререзекция на тиреоидеята – в 8 случая. Болните с Базедова болест са подлагани на субтотална ререзекция на щитовидната жлеза. При базедофицираната нодозна струма двукратно е извършвана тиреоидектомия, еднократно – субтотална рере-

зекция на щитовидната жлеза, и еднократно – субтотална ререзекция на левия лоб.

През последните няколко години прилагаме изключително латерален достъп до тиреоидния рецидив, минаващ между претиреоидните мускули и стерноклейдомастоидния мускул по предния му ръб. По този начин се избягват масивните съединителнотъканни сраствания между тиреоидеята, претиреоидните мускули и околните шийни структури, променящи топографската анатомия на областта и повишаващи риска от увреждане на рекурентния нерв и паращитовидните жлези.

Патоморфологичното изследване беше проведено върху 61 случая с неколнократни рецидиви на струма при пациенти, разпределени по възраст и пол в таблица 1. Текущите случаи и тези от архивния материал на Лабораторията по патоморфология бяха прегледани отново и съпоставени съобразно морфологичните промени. Изследванията се провеждаха върху парафинови срезни от 3 микрона, оцветени с Хемалаун-еозин. При необходимост за уточняване на диагнозата се провеждаха имунохистохимични изследвания по метода на РАР с реакция за тиреоглобулин и калцитонин. Определена група бяха предмет на морфометрични анализи.

РЕЗУЛТАТИ

В ранния периоперативен период при нито един от всички 61 пациенти не е наблюдаван летален изход.

Давността на рецидива след втората операция при нодозната еутиреоидна рецидивна струма е варираща от 1 седмица до 23 години. В 18 случая появата на втория реци-

Таблица 1. Разпределение на пациентите по пол и възраст
Table 1. Distribution of the patients – sex, age

Пол/Sex	Възраст/Age						
	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80
Мъже/males	1	2	1	1	3	–	–
Жени/females	4	3	11	23	8	3	1

див е била до 1 година (в 9 случая – до 6 месеца), а при 15 пациенти възникването му е било до 5 години. При хипертиреоидните струми повторното рецидивирание е настъпвало от 2 месеца до 8 години след реинтервенцията за мултифокалната тиреоидна автономия (базедофицирана струма) и от 7 до 12 години за рецидивната Базедова болест.

Субституираща терапия с тиреоидни препарати (Thyreoidea siccata и L-Thyroxin) след първия хирургичен рецидив е провеждана само при 15 от всички 61 пациенти. Само 7 от 42 болни с нодозна рецидивна струма са били на заместителна хормонотерапия след втората операция. Фамилно обременени с тиреоидни заболявания са били 10 пациенти: 7 – с нодозна рецидивна струма, 2 – с рецидивна базедофицирана струма, и 1 – с чуждо тяло, тиреоидектомиран за карцином.

Макроскопското патоморфологично изследване показва преобладаване на картината на нодозна фоликуларна струма в повечето случаи с кисти, фиброза и калцификати. При многократните рецидиви преобладават огнища на фиброза, склероза и грануломи тип „чуждо тяло“.

Хистологичното изследване дава основания да се определят следните морфологични промени (таблица 2):

1. При случаи с нодозна фоликуларна струма преобладават предимно микрофоликули и микронодули. Налице е ясно очертана вторична папилиферност (фиг. 1).

2. Фоликуларните структури са в стадий на усилен пролиферативна реакция (фиг. 2).

3. Всред фиброзата се откриват лимфоидни инфилтрати (фиг. 3).

4. Рецидивните струми в морфологично отношение са предимно тип аденоматозна (нодулерна) хиперплазия (фиг. 4). Основен морфологичен субстрат при тези случаи остават микронодулите, които при определени условия на рецидив се трансформират в макронодули, достигащи понякога размери повече от 1 см.

При случаите с огнищен лимфоцитарен тиреоидит са налице нодулерна форма на тиреоидит и преход към тиреоидит на Хашимото от огнищен лимфоцитарен тиреоидит.

Гранулагонната тъкан тип „чуждо тяло“ запазва своя гигантоклетъчен гранулома-

тозен характер при всички случаи на рецидиви. Придружава ги фиброза и склероза, изразена в различна степен.

Карциномите на щитовидната жлеза, които рецидивират, остават в четирите възможни варианта:

а/ папиларен, преминаващ понякога във фоликуларен, обикновено след лечение с радиоактивен йод;

б/ фоликуларен, повишаващ своята степен на диференциация и преминаващ в Хъртелов тип;

в/ инфилтрацията в останалите сегменти от щитовидната жлеза преминава в околните меки тъкани (мастна тъкан, съединителна тъкан, мускулни групи, подкожие);

г/ при следващи рецидиви метастазите разширяват полето на лимфния басейн от страната на тумора и преминават в противоположната зона. Това се получава при втори и трети рецидив на карцином.

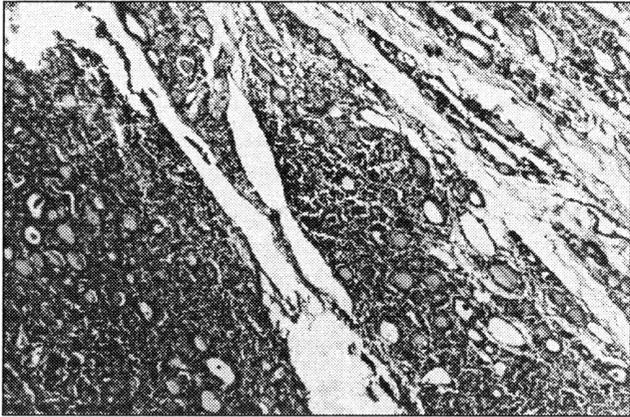
ОБСЪЖДАНЕ

Сред всички заболявания с бенигнен характер, изискващи оперативно лечение, операциите за „струма“ са обременени с най-висок риск от рецидив (6).

При пациентите, реоперирани за нодозна рецидивна струма, давността на втория рецидив е била до 6 месеца при 9 болни, до 1 година при 9 пациенти и в 15 случая – до 5 години. Първата група безспорно попада сред псевдорцидивите според повечето автори (6, 2, 3). Интерес представлява разпределението на рецидивите при останалите две групи:

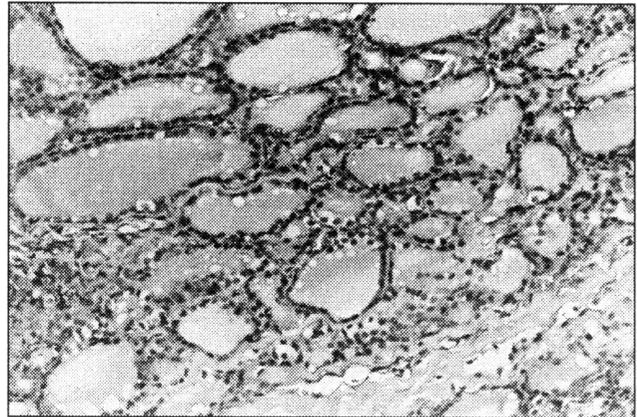
В групата от 9 болни с втори рецидив до 1 година, в 6 случая рецидивът е ангажирал контралатералния лоб и в 3 случая се е появил ипсилатерално. Категорично можем да причислим 6 от рецидивите като „лъжливи“ рецидиви, докато останалите 3 попадат с голяма вероятност в същата категория поради малката давност на реоперацията.

В групата от 15 болни с втори рецидив до 5 години, в 10 случая рецидивът се е появил контралатерално и в 3 – в рецидиращия вече лоб. Според критериите на Н. Dralle 10 от случаите са „фалшиви“ рецидиви (6).



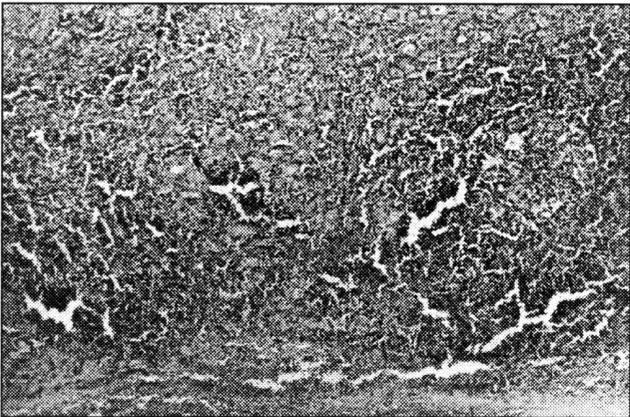
Фиг. 1. Нодозна фоликуларна струма с преобладаване на микрофоликули. Оцветяване – HE (Хемалаун-еозин), увеличение – 124 x

Fig. 1. Nodular follicular goiter with prevalence of microfollicles. Colouring – HE (Hemalaun-eosin), enlargement – 124 cycles



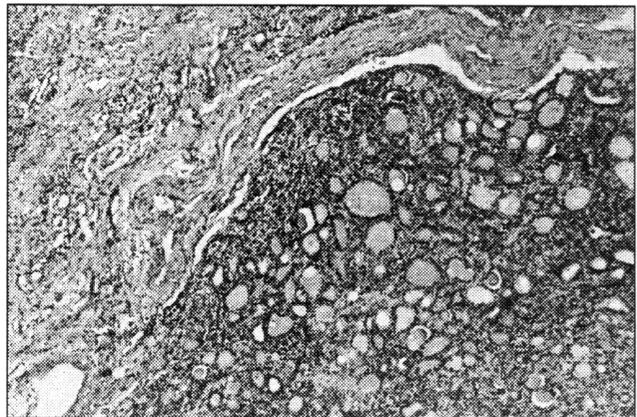
Фиг. 2. Фоликуларни структури с усилена пролиферативна реакция. Оцветяване – HE (Хемалаун-еозин), увеличение – 124 x

Fig. 2. Follicular structures with intensive proliferative reaction. Colouring – HE (Hemalaun-eosin), enlargement – 124 cycles



Фиг. 3. Лимфоидни инфилтрати при рецидивна нодозна фоликуларна струма. Оцветяване – HE (Хемалаун-еозин), увеличение – 124 x

Fig. 3. Lymphoid infiltrates in recurrent nodular follicular goiter. Colouring – HE (Hemalaun-eosin), enlargement – 124 cycles



Фиг. 4. Морфологичен субстрат на рецидивна струма – нодуларна (аденоматозна) хиперплазия на щитовидната жлеза. Оцветяване – HE (Хемалаун-еозин), увеличение – 124 x

Fig. 4. Morphological substrate of recurrent goiter – nodular (adenomatous) hyperplasia of the thyroid gland. Colouring – HE (Hemalaun-eosin), enlargement – 124 cycles

При рецидивната базедофицирана струма – 4 пациенти, в 2 случая се е касало за псевдорцидив – заболяването се е активирало 2 месеца след реоперацията. Сред пациентите с екстирпирани лимфни възли (метастази) след реоперация за тиреоиден карцином – 8 болни, в 2 случая се е оказал „лъжлив“ рецидив, появил се до 6 месеца след вторичната оперативна намеса. Болните, реоперирани за „чуждо тяло“ – 3 случая, са били с т. нар. „симулиращи“ рецидиви (1). Тяхното

отстраняване е било от 1 до 6 месеца след реоперацията.

Медикаментозната профилактика на тиреоидния рецидив е препоръчвана от много автори (8, 4, 5, 9). ТСХ-стимулацията и ефектът от локалните растежни фактори като инсулиноподобния растежен фактор I, епидермалния растежен фактор и трансформиращия растежен фактор „бета“ играят важна роля в струмигенезата (7, 13, 14, 15). Съвременната концепция включва лечение с L-Thyroxin, йо-

Таблица 2. Основни морфологични изменения при рецидивни струми
Table 2. Recurrent goiter – basic morphological alterations

Патоморфологична диагноза/ Pathomorphological diagnosis	I операция/ Ist operation	II и следващи рецидиви/ IInd and following recurrences
Нодозна фоликуларна струма/ Nodular follicular goiter	36	34
Карцином на щитовидната жлеза/ Tthyroid carcinoma	11	10
Базедова струма/Graves' disease	10	10
Лимфоцитарен тиреоидит/ Lymphocytic thyroiditis (Hashimoto)	2	2
Фиброза, грануломи/Fibrosis, granuloma	2	2
Фоликуларен аденом/Follicular adenoma	–	3
Общо/Total	61	61

дид или комбинация от двата препарата (17).

Хормонална терапия с тиреоидни препарати след първия рецидив е прилагана при 15 от всички 61 пациенти. Използвани са препаратите L-Thyroxin (50–150 µg дневно), Thyreoidea siccata (100 µg дневно) и Thyreocomb.

Фамилна обремененост с тиреоидни заболявания е открита при 10 от 61 болни, реоперирани за втори път в клиниката.

ИЗВОДИ

1. Предходната операция играе голяма роля за възникване на втори рецидив с по-голяма честота: в 35 случая от 61 пациенти се е касаело за възникване на псевдорцидив (57,37%). Ето защо рецидивната тиреоидна хирургия трябва да се извършва от висококвалифицирани специалисти в специализирани лечебни заведения.

2. Медикаментозната антирецидивна профилактика с щитовидни хормони има съществено значение за появата на рецидив: същата е прилагана едва при 15 от всичките 61 болни (24,59%). Това налага obligатно прилага-

нето на адекватна заместителна терапия с тиреоидни препарати под системен контрол от ендокринолог или ендокринен хирург.

3. Фамилната обремененост с тиреоидни заболявания допринася за честотата на вторичния рецидив: 10 от 61 болни са били фамилно обременени (16,39%). Това изисква по-голяма радикалност от ендокринния хирург при реоперация на фамилно обременени пациенти.

4. Рецидивните струми в своите следващи рецидиви са предимно тип аденоматозна нодуларна хиперплазия на щитовидната жлеза.

5. Отбелязването на някои морфологични белези в първата операция (оперативна находка) като – преобладаване на микрофоликули, наличие на микронодули, вторична папилиферност, усилена пролиферативна реакция на фоликуларните структури, са важен сигнален белег, че пролиферативните процеси в щитовидната жлеза не са затихнали и възможностите за рецидив са особено големи.

Подобни морфологични изменения трябва задълбочено да се анализират от ендокринния хирург и клинициста-ендокринолог, като тези пациенти се поставят на активно наблюдение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Василев, Н. Хирургия на щитовидната жлеза. Медицина и физкултура, С., 1981, 121–127.
2. Мендизов, Ив., Г. Дашев. Рецидивни струми. Медицина и физкултура, С., 1979, 12–15.
3. Bay, V. et al. Technik und Komplikationen bei Rezidiveingriffen an der Schilddrüse. Wiener Klin. Wochenschr., 1988, 100–352.
4. Berghout, A. et al. The Long-term Outcome of Thyroidectomy for Sporadic Non-toxic Goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1989, 31–193.
5. Berglund, J. et al. Indications for Thyroxine Therapy after Surgery for Nontoxic Benign goitre. *Acta Chir. Scand.*, 1990, 156–433.
6. Dralle, H. et al. Risikominderung bei Rezidiveingriffen wegen benigner Struma. *Chirurg*, 1991, 62, 169–175.
7. Errick, J. E. et al. Growth and Differentiation in Cultured Human Thyroid Cells: Effects of Epidermal Growth Factor and Thyrotropin. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 1986, 22–28.
8. Feldkamp, J. et al. Iodide or L-Thyroxine to Prevent Recurrent Goiter in an Iodine-Deficient Area: Prospective Sonographic Study. *World J. Surg.*, 1997, 21, 10–14.
9. Feldt-Rasmussen, U. et al. Serum Thyroglobulin Concentration in Nontoxic Goiter and Response to Surgery with Special Reference to Risk of Goiter Relapse. *World J. Surg.*, 1986, 10–566.
10. Freyschmidt, P. Die euthyreote Struma. Diagnostik, Vorbereitung, Nachbehandlung und Rezidivprophylaxe. *Ergebn. Chir. Orthop.*, 1970, 54–72.
11. Fritsche, H. Die resezierte Struma: Diagnose, Rezidivprophylaxe, Therapie. *Acta Med. Aust.*, 1986, 34 (Suppl. 13), 3.
12. Geerdson, J. P. et al. Recurrence of Nontoxic Goitre with and without Postoperative Thyroxine Medication. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1984, 21–529.
13. Goretzki, P. et al. Growth Regulation of Human Thyrocytes by Thyrotropin, Cyclic Adenosine Monophosphate, Epidermal Growth Factor and Insulin-like Growth Factor. In: *Growth Regulation of Thyroid Gland and Thyroid Tumors*. Karger, Basel, 1989, 56–80.
14. Greil, W. et al. Release of an Endothelial Cell Growth Factor from Cultured Porcine Thyroid Follicles. *Mol. Endocrinol.*, 1989, 3–858.
15. Grubeck-Loebenstein, B. et al. Transforming Growth Factor beta Regulates Thyroid Growth: Role in the Pathogenesis of Nontoxic Goiter. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83–764.
16. Kologlu, S. et al. The value of 1-thyroxine in the Supressive Therapy of Euthyroid Nodules and in the Prevention of Post-thyroidectomy Recurrences. *Rom. J. Med.*, 1988, 26–89.
17. Röher, H. D. et al. Therapie einer Funktionsstörung nach Schilddrüsenoperation. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1986, 111–674.
18. Rzepka, A. H. et al. Effectiveness of Prophylactic Therapy on Goiter Recurrence in an Area with Low Iodine Intake: a Monographic Follow-up Study. *Clin. Invest.*, 1994, 72–967.
19. Seiler, C. A. et al. Thyroid Gland Surgery in an Endemic Region. *World J. Surg.*, 1996, 20–593.
20. Steiner, H. Rezidivprophylaxe nach Schilddrüsenoperationen. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1977, 127–161.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Велков
Клиника по ендокринна хирургия
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Velkov, MD
Clinic of Endocrinic Surgery
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

IV ЕВРОПЕЙСКИ КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ В СЕВИЛЯ (9–13 МАЙ 1998 г.)

В работата на IV Европейски конгрес по ендокринология в Севиля (9–13 май 1998 г.) взеха участие и 18 български ендокринолози, спонсирани от различни фирми, като най-голямата група беше спонсирана от фирмата „Ново Нордиск“ – 12 души. Българските ендокринолози участваха със 7 постера, от които 3 бяха посветени на захарния диабет. Г. Кирилов и сътр. изнесоха данните си от ранната диагноза на захарен диабет тип 1 чрез съпоставяне на ранната фаза на инсулиновата секреция с наличието на антитела спрямо глутамат-дехидрогеназата (GAD). М. Петкова и сътр. показаха намалено костно образуване при болни от диабет тип 1 с микроалбуминурия. П. Ангелова-Гатева докладва нови показатели за оценка на липидната обмяна при болни от захарен диабет тип 2.

В рамките на конгреса се проведе Общата асамблея на Европейската федерация на ендокринните дружества (EFES), в която България беше представена от проф. Драгомир Коев и проф. Михаил Протич. На този форум бяха приети някои промени в устава на организацията, даден беше отчет за дейността в интервала между двата конгреса и финансов отчет. Голям успех за организацията е провеждането на 9 международни курса за следдипломна квалификация на ендокринолози от

1994 до 1998 г. Обявени бяха и новите курсове за 1999 и 2000 г. За нови членове на EFES бяха приети Република Хърватска, Румъния и Турция, с което броят на държавите-членки нарасна на 32. За нов президент на EFES с тайно гласуване беше избран проф. Фелипе Касануева от Сантяго ди Компостела, Испания. Беше решено редовните конгреси на EFES да се организират на всеки 2, а не на 4 години, както досега. Тъй като световният конгрес по ендокринология ще се състои през 2000 г. в Сидней, Австралия, за да не се допусне дублиране, беше решено следващият V конгрес да се състои през 2001 г. в Турин, Италия, а VI конгрес – през 2003 г. в Лион, Франция.

Последният за XX век европейски конгрес по ендокринология ще остави трайна диря в ендокринологията и незабравими спомени сред участниците както с високото научно ниво, така и с гостоприемството и топлината на организаторите и на обикновените испански хора.

Проф. Драгомир Коев
председател на
Българското дружество
по ендокринология

ПРЕПОРЪКИ НА УЧАСТНИЦИТЕ В I НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ ПО УСЛОЖНЕНИЯТА НА ДИАБЕТА „БЪБРЕК И ДИАБЕТ“ ОТНОСНО РАННАТА ДИАГНОЗА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТНАТА НЕФРОПАТИЯ

На 15 и 16 септември 1998 г. в гр. Добрич се проведе I Национален симпозиум по усложненията на диабета на тема „Бъбрек и диабет“. В него взеха участие 108 лекари, от които 10 хабилитирани лица и 4 кандидати на медицинските науки от специалностите нефрология и ендокринология.

На кръглата маса, състояла се през втория ден и посветена на ранната диагноза, профилактика и лечение на диабетната нефропатия (ДН), участниците единодушно приеха следното становище:

1. Стадиите на диабетната нефропатия да се определят по класификацията на Borsk-Johnsen

и сътр. и Hasslacher от Могенсен (Kidney int., 1982, 21, 673), която да се популяризира в България.

2. За ранна диагноза на началните стадии на ДН да се използват следните критерии:

- а/ ехографски доказани увеличени размери на бъбреците, на бъбречната кора и бъбречния обем при намалена ехогенност;
- б/ повишаване на гломерулната филтрация;
- в/ наличие на микроалбуминурия;
- г/ преходна или постоянна хипертония.

3. При еднократно доказване на микроалбуминурия същата трябва да се потвърди с поне още една положителна проба от две изследвания, т. е. 2 положителни проби от общо 3 изследвания.

4. Скрининг за ранна диагноза на ДН да се прави поне един път годишно (за предпочитане на шестмесечие), включващ определяне на микроалбуминурия и ехография на бъбреците.

5. Профилактиката на ДН да се състои в пос-

тигане на отличен гликемичен контрол с високочистени инсулини, ограничаване на животинските белтъчини в храната и включване на АСЕ-инхибитори независимо от наличието или липсата на хипертония. Забрана на тютюнопушенето.

6. При установяване на трайна микроалбуминурия да се включва задължително АСЕ-инхибитор независимо от наличието или липсата на хипертония и да се преминава на интензифицирано инсулиново лечение.

7. Хипертонията трябва да се лекува задължително с АСЕ-инхибитор, като при нужда се комбинира с калциеви антагонисти с изключение на нифедипин. В тези случаи инсулиновото лечение следва да се провежда с човешки инсулин, а ако остане на перорални препарати, да се предпочита гликлазид.

8. Предлага се МЗ във връзка с профилактиката на ДН при горните индикации да разреши осигуряване на безплатно лечение с АСЕ-инхибитор на нуждаещите се пациенти.

СЪОБЩЕНИЯ / NEW ITEMS

У НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ „АКАД. ИВАН ПЕНЧЕВ“ „НОВИ НАСОКИ В ДИАГНОЗАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕНДОКРИННИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПРАГА НА ХХІ ВЕК“ – ПЛЕВЕН, 2–3 ЮНИ 1999 Г.

Организатор на проявата: Българско дружество по ендокринология.

Научна проблематика: Нови диагностични методи в ендокринологията, функционална хормонална диагностика, имунологични методи в диагнозата на ендокринните заболявания, нови лекарствени средства в терапията на ендокринните заболявания, перспективни схеми на лечение и терапевтични подходи, лечение на усложненията и придружаващите заболявания при ендокринните болести, оперативно лечение на ендокринните болести.

Срок за представяне на резюмета на доклади и съобщения: 1 март 1999 г.

Срок за регистрация на участниците: 30 април 1999 г.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д. Коев, Българско дружество по ендокринология
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София, тел. (02) 87-14-97, 987-72-01, факс (02) 87-41-45

СЪЮЗ НА НАУЧНИТЕ МЕДИЦИНСКИ ДРУЖЕСТВА В БЪЛГАРИЯ НАУЧНИ МЕДИЦИНСКИ ПРОЯВИ В СТРАНАТА ПРЕЗ 1999 г.

- | | |
|--|------------------------|
| 1. V Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“ – „Нови насоки в диагнозата и лечението на ендокринните заболявания на прага на XXI век“ | 2–3.VI., Плевен |
| 2. Национална конференция по неврохирургия (с международно участие) | 29.IX. – 1.X., Пловдив |
| 3. III Национална конференция по авиационна, космическа и морска медицина (с международно участие) | 6–8.X., Боровец |
| 4. VI Национален конгрес по онкология (с международно участие) | 15–17.X., София |
| 5. IV Конгрес по нефрология (с международно участие) | 21–24.X., София |
| 6. Юбилеен национален конгрес по физикална медицина и рехабилитация, посветен на 50-годишнината от създаването на Националния център по физикално лечение и рехабилитация (с международно участие) | 29–30.X., София |
| 7. II Национална конференция по педиатрия (с международно участие) | 29–30.X., Варна |
| 8. I Национална конференция по парентерално и ентерално хранене (с международно участие) | 29–30.X., София |
| 9. VI Национална конференция по ревматология (с международно участие) | 5–6.XI., София |

ПЛАН-РАЗПИСАНИЕ НА КУРСОВЕТЕ ЗА СЛЕДДИПЛОМНА КВАЛИФИКАЦИЯ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, ОРГАНИЗИРАНИ В КЛИНИЧНИЯ ЦЕНТЪР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ ПРЕЗ 1999 г.

1. Курсове по държавна поръчка (безплатно)

„Заболявания на хипоталамо-хипофизарната система“ – профилен курс за специализиращи ендокринология по условията на Наредба № 47. Продължителност – 12 дни. Начало – 1.II.1999 г. Курсисти – 15.

„Ендокринология“ – профилен курс за терапевти и педиатри, специализиращи ендокринология по условията на Наредба за СДК от 1976 г. Продължителност – 45 дни. Начало – 1.III.1999 г. Курсисти – 15.

„Ендокринни хипертонии“ – за ендокринолози, кардиолози, терапевти и специалисти „обща медицина“. Продължителност – 3 дни. Начало – 19.XI.1999 г. Курсисти – до 15.

„Захарен диабет“ – профилен курс за специализиращи ендокринология по условията на Наредба № 47. Продължителност – 12 дни. Начало – 22.XI.1999 г. Курсисти – 15.

2. Тематични курсове срещу заплащане

„Заболявания на хипоталамо-хипофизарната система“ – за лекари, незачислени за специализация по ендокринология. Продължителност – 12 дни. Начало – 1.II.1999 г. Курсисти – 15.

„Клинична липидология“ – за терапевти, ендокринолози, педиатри. Продължителност – 5 дни. Начало – 5.IV.1999 г. Курсисти – до 10.

„Климактериум у жената и мъжа“ – за ендокринолози, гинеколози, терапевти и специалисти „обща медицина“. Продължителност – 3 дни. Начало – 6.V.1999 г. Курсисти – до 15.

„Патология на минералния костен обмен. Остеопороза“ – за ендокринолози, терапевти, педиатри. Продължителност – 5 дни. Начало – 10.V.1999 г. Курсисти – 20.

„Проблеми на тиреоидната патология“ – за ендокринолози, педиатри, терапевти. Продължителност – 5 дни. Начало – 4.X.1999 г. Курсисти – 20.

„Лабораторна диагностика на ендокринните заболявания“ – за ендокринолози, терапевти, педиатри. Продължителност – 5 дни. Начало – 11.X.1999 г. Курсисти – 15.

„Ултразвукова диагностика на ендокринните жлези“ – за ендокринолози, терапевти, рентгенолози. Продължителност – 5 дни. Начало – 8.XI.1999 г. Курсисти – 12.

„Захарен диабет“ – за лекари, незачислени за специализация по ендокринология. Продължителност – 12 дни. Начало – 22.XI.1999 г. Курсисти – 10.

КУРСОВЕ ЗА СЛЕДДИПЛОМНА СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ, ОРГАНИЗИРАНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА ЕНДОКРИННИТЕ ДРУЖЕСТВА

- 1999 г. VI следдипломен курс по клинична ендокринология – Сегед, Унгария. *Организатори:* J. Julesz, F. Laczi.
III следдипломен курс по молекулярна и клетъчна ендокринология – 7–11 юли, Мюнстер, Германия. *Организатор:* E. Nieschlag.
- 2000 г. Следдипломен курс по молекулярна и клетъчна ендокринология – Шефилд, Великобритания. *Организатори:* R. Ross, T. Wheetman

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българско дружество по ендокринология

Journal

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецензии на книги (монографии и

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 text to the illustrations (figures and tables) is printed in Bulgarian and English language. The papers from abroad are published „ex tenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

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

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

The abstracts are not included in the

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 изводи.

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

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

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 answer 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 pre-

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

Примери:

Статия от списание:

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol.*

sented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

References

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

Examples:

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

2. Delange, F. Endemic Cretinism. 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-

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

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

damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revision and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence:

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

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

София 1202, ул. „Ил. Макариополски“ 10
тел./факс: (02) 931 05 37; тел. (02) 931 01 61, 931 05 52

С този талон може да се абонира за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** за 1999 г.
За допълнителна информация – тел. 02/522-342, факс 02/522-393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име..... Презиме..... Фамилия.....
Селище..... Община..... Пощ. код.....
Ул. (кв.)..... №..... Бл..... Вх..... Ет..... Ап.....

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

.....
Стойността на абонамента за 1999 г. е преведена с пощенски запис №.....от..... или по сметка
на Центъра: Банков код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ „БИОХИМ“ АД – клон „Батенберг“

Заявител:
(при лични заявки)

Директор:
Гл. счетоводител:
(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското сдружение
по ендокринология
към СНМД в България
Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Стилов редактор
Багра Делчева

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска агенция „Алтенбург“
бул. „Цариградско шосе“ 113А
София, тел./факс 77 52 69

Печат
Издателска компания „К & М“

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

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