



ISSN 1310-8131

Том IV / Volume IV

Книжка 3/ Number 3, 1999

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД 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. Захаријева,
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 IV, кн. 3, 1999

Съдържание

Обзори

Д. Коев

Нови критерии за диагнозата на захарния диабет – за и против 4

С. Хубавешки, Ф. Куманов

Ювенилен хипотиреоидизъм и макрогонадизъм 10

Оригинални статии

М. Павлова, С. Симеонов, С. Цветкова, Л. Минчева, Р. Димитрова,

Д. Троев, Е. Енчев, Н. Ботушанов, Д. Илиев, М. Митков

Ефект от интермитиращо венозно приложение на памидронат
(аредиа) при постменопаузална остеопороза 18

М. Атанасова, А. Протопопова, Л. Коева, И. Коцев, А. Клисарова, Л. Свракова

Скрининг за езофагеална патология при болни от захарен диабет тип 1 24

В. Тодоров, А. Томова, С. Максимова

Някои антропометрични показатели при болни с анорексия невроза 30

Е. Караханян, Н. Калева, Т. Шабанова, Хр. Димитров

Функционално състояние на щитовидната жлеза при автоимунен
тиреоидит на Хашимото у деца и подрастващи 36

Ф. Куманов, А. Томова, П. Каранова, О. Бранков

Синдром на нечувствителност към андрогените – по повод на собствен случай 43

Хроника 49

Календар 2000 51

Указания за авторите 53

Талон за абонамент 59

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център по ендокринология и геронтология
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар

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



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. IV, Number 3, 1999

Contents

Reviews

D. Koev

New Criteria for the Diagnosing Diabetes Mellitus – Pros and Cons 4

S. Hubaveshki, Ph. Kumanov

Juvenile Hypothyroidism and Macrogonadism 10

Original Articles

M. Pavlova, S. Simeonov, S. Tsvetkova, L. Mincheva, R. Dimitrova,

D. Troev, E. Enchev, N. Botoushanov, I. Iliev, M. Mitkov

Effect of Intermittent Intravenous Pamidronate (Aredia)
Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 18

M. Atanassova, A. Protopopova, L. Koeva, I. Kotzev, A. Klisarova, L. Svrakova

Esophageal Pathology Screening in Type 1 Diabetes Patients 24

V. Todorov, A. Tomova, S. Maximova

Anthropometric Parameters in Anorexia Nervosa Patients 30

E. Karahanian, N. Kaleva, T. Shabanova, Hr. Dimitrov

Functional Status of the Thyroid Gland in Hashimoto's
Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescence 36

Ph. Kumanov, A. Tomova, P. Karanova, O. Brancov

Androgen Insensitivity Syndrome – Review of the Literature and Report of a Case 43

Chronicle 49

Calendar 2000 51

Instructions to Authors 53

Subscription Form 59

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

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

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

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

Нови критерии за диагнозата на захарния диабет – за и против

Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

New Criteria for Diagnosing Diabetes Mellitus – Pros and Cons

D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Критериите за диагноза на захарния диабет се основават понастоящем на консенсуса, постигнат през 1985 г. от експертен комитет на СЗО. В края на 1997 г. Американската диабетна асоциация (АДА) обяви и публикува нови диагностични критерии за захарния диабет. Главните промени в критериите са следните: 1. Намаляване на диагностичната граница на гликемията на гладно от 6,7 на 6,1 mmol/l за капилярна кръв; 2. Оформяне на нова клинична група – лица с нарушена гликемия на гладно, която е в диапазона от 5,6 до 6,1 mmol/l; 3. Препоръка да се изостави рутинното използване на оралния глюкозо-толерансен тест (ОГТТ), като за диагнозата се използва само гликемията на гладно; 4. За поставяне на диагнозата захарен диабет са необходими два патологични резултата у лица без главните симптоми на заболяването.

Основанията за тези промени са прагматични и научни, които са свързани с нивото на гликемията, водеща до съдови усложнения. Новите критерии ще доведат до промяна в броя на диабетно болните лица в популацията. Про-

Abstract

Hitherto criteria for diagnosing diabetes mellitus are based on the 1985 consensus reached by a WHO expert committee. In late 1997, the American Diabetes Association (ADA) announced and published new diagnostic criteria for diabetes mellitus. The main changes proposed include: 1. A decrease in the diagnostic fasting glycemia margin from 6,7 to 6,1 mmol/l for capillary blood (below 7,0 for venous blood); 2. Identification of a new clinical group – persons presenting impaired fasting glycaemia in the range 5,6 to 6,1 mmol/l; 3. Recommendation to discard routine clinical application of the oral glucose tolerance test (OGTT), and instead to use fasting blood glucose only; 4. Two abnormal results are needed to diagnose diabetes in patients free of two major symptoms of the disease.

The reasons for such changes are both practical and theoretical, and are directly linked to glycemia level giving rise to vascular complications. The new criteria will alter the overall incidence of diabetes in the population. However, as shown by the results fasting blood glucose and glycemia at

учванията обаче показват, че гликемията на гладно и гликемията на 120-ата min от ОГТТ са свързани с различни патогенетични механизми на намаления глюкозен толеранс и имат различна диагностична стойност при различни контингенти лица. Резултатите от ОГТТ са по-добър предиктор за последващото развитие на захарен диабет в сравнение с гликемията на гладно. За да се обхванат всички лица в най-ранния стадий на захарен диабет тип 2 с оглед ранно лечение и предотвратяване на съдовите увреждания, е необходимо да продължи използването на ОГТТ, наред с масовото определяне на гликемията на гладно в диагнозата на захарния диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, диагностични критерии, гликемия на гладно, ОГТТ.

Критериите за диагнозата на захарния диабет винаги са били ябълката на раздора сред диабетолози и епидемиолози. Едва в началото на 1980-те години беше постигнато съгласие, което доведе до всеобщото възприемане на унифицирани критерии за диагноза на захарния диабет от Световната здравна организация (СЗО) през 1985 г. (14). Тези критерии се основават както на определяне на кръвната захар на гладно, така и на стойностите на гликемията на 120-ата min при стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза или случайно определяне на кръвна захар (таблица 1). Освен за диагностициране на захарния диабет ОГТТ е средство, с което се установява и по-лекото нарушение във въглехидратния толеранс, което

120 minutes of OGTT are associated to different pathogenetic mechanisms of glucose tolerance inhibition, and have different diagnostic value in the various population groups. OGTT results are a better predictor of further diabetes mellitus development, in comparison with fasting glycaemia. To cover all persons in the earliest stage of diabetes mellitus type 2 with a view to institute early treatment and prophylaxis against vascular damage, it is advisable to proceed with using OGTT along with mass fasting glycaemia in diagnosing diabetes.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diagnostic criteria, fasting glycaemia, OGTT.

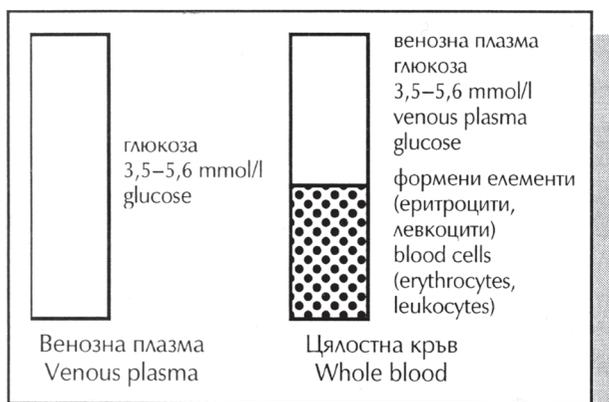
предшества захарния диабет, наименовано „намален глюкозен толеранс“ (таблица 1).

Диагностичните стойности на глюкозата във венозна плазма и в цялостна кръв са различни. Те са малко по-ниски за глюкозата в цялостна венозна кръв, отколкото във венозна плазма, тъй като формените елементи съдържат по-малко глюкоза от плазмата, а това понижава общата концентрация на глюкоза в цялостната кръв (фиг. 1). Ето защо в интерпретацията на резултатите от гликемията в цялостна кръв трябва да се има предвид хематокритът. Високият хематокрит се съпровожда от относително по-ниски стойности на кръвната захар, съпоставяйки ги с гликемията в плазмата.

От практическа гледна точка е важно ос-

Таблица 1. Критерии за диагнозата на захарния диабет и намаления глюкозен толеранс (СЗО, 1985) (11)
Table 1. Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance (WHO, 1985) (11)

Диагноза Diagnosis	Глюкоза в цялостна венозна кръв Whole venous blood glucose	Глюкоза в капиларна кръв Capillary blood glucose	Глюкоза във венозна плазма Venous plasma glucose
Захарен диабет/Diabetes mellitus			
на гладно/fasting (mmol/l)	≥ 6,7	≥ 6,7	≥ 7,8
120 min след ОГТТ/120 min after OGTT (mmol/l)	≥ 10,0	≥ 10,0	≥ 11,1
Намален глюкозен толеранс/Impaired glucose tolerance			
на гладно/fasting (mmol/l)	< 6,7	< 6,7	< 7,8
120 min след ОГТТ/120 min after OGTT (mmol/l)	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1



Фиг. 1. Влияние на кръвните клетки върху концентрацията на глюкоза в цялостната венозна кръв

Fig. 1. Influence of blood cells on glucose concentration in whole venous blood

вен това да се знае, че кръвните клетки консумират за своя метаболизъм глюкозата в плазмата. Колкото по-дълго престоява взетата цялостна кръв преди определяне на кръвната захар, толкова по-ниски стойности на гликемията ще се регистрират. Ето защо най-добре е плазмата да се отделя незабавно след вземане на кръвта, а ако се отделя серум за повече изследвания и за определяне на глюкозата в него, това да става до 1 час след вземане на кръвта.

През 1997 г. експертен комитет на Американската диабетна асоциация (АДА) направи ревизия на класификацията и диагностичните критерии за захарния диабет (11). Група консултанти на СЗО публикуваха документ-становище относно новите диагностични критерии, като в основни линии се солидаризираха с направените промени (1). Новите диагностични критерии са:

1. Понижава се диагностичната граница

на гликемията на гладно от 6,7 на 6,1 mmol/l в цялостна венозна или капилярна кръв и от 7,8 на 7,0 mmol/l във венозна плазма.

2. Въвежда се ново клинично понятие „нарушена гликемия на гладно“. В тази рубрика се включват лица, при които глюкозата в кръвта и плазмата е под границата, от която се приема захарен диабет, но над горната референтна граница. Тези лица нямат захарен диабет, но имат повишен риск от развитието му в бъдеще (таблица 2).

3. АДА препоръчва горещо за диагноза на захарния диабет да се използва само кръвната захар на гладно, а рутинното използване на ОГТТ за диагноза на диабета да се изостави.

4. Както АДА, така и СЗО подчертават, че при липса на диабетна симптоматика е необходимо да се регистрират два патологични резултата, за да се приеме диагнозата захарен диабет.

Научните основания да се понижи гликемичната граница, от която се приема захарен диабет, са свързани с развитието на усложненията на диабета. Докато микроангиопатичните диабетни усложнения започват от малко по-високи гликемии, макроангиопатичните усложнения започват от горнограничните стойности на кръвната захар. Прагът от 6,1, респективно 7,0 mmol/l, за поставяне на диагнозата захарен диабет е приет, тъй като от тези стойности нагоре започва появата на диабетна ретинопатия и нефропатия. Резултатите от гликемията на гладно и на 120-ата min при ОГТТ са били сравнени при големи популационни проучвания всред индианци пима, египтяни и в проучването NHANES 3 в САЩ (7). В тези проучвания данните за диабетната рети-

Таблица 2. Диагностични критерии за нарушенията във въглехидратната обмяна (АДА, 1997) (14)

Table 2. Diagnostic criteria for abnormalities in carbohydrate metabolism (ADA, 1997) (14)

Диагноза Diagnosis	Глюкоза в цялостна венозна кръв Whole venous blood glucose	Глюкоза в капилярна кръв Capillary blood glucose	Глюкоза във венозна плазма Venous plasma glucose
Захарен диабет/Diabetes mellitus на гладно/fasting (mmol/l)	> 6,1	> 6,1	> 7,0
Нарушена гликемия на гладно/Impaired fasting glucose на гладно/fasting (mmol/l)	5,6-6,1	5,6-6,1	6,1-7,0

нопатия показват, че и гликемията на гладно, и гликемията на 120-ата min при ОГТТ са равностойни за диагнозата на диабета и са много силно обвързани с развитието на ретинопатия. Тези проучвания показват, че честотата на ретинопатията рязко нараства при глюкоза в плазмата над 7,0 mmol/l, при плазмена глюкоза над 11–12 mmol/l на 120-ата min при ОГТТ и при HbA_{1c} над 6,2%.

Връзката между метаболитния контрол и макроангиопатичните усложнения не е така добре очертана, но някои проучвания показват, че стойности на гликемията под тези, използвани за диагностициране на диабета и на намаления глюкозен толеранс по критериите на СЗО от 1985 г., са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови увреждания. Неотдавнашният анализ на Парижкото проспективно проучване показва, че честотата на фаталните коронарни инциденти корелира както с кръвната захар на гладно, така и с гликемията на 120-ата min при ОГТТ, и че тя рязко се увеличава при кръвна захар (венозна плазма) над 7,0 mmol/l на гладно и над 7,8 mmol/l на 120-ата min при ОГТТ. Поддържането на гликемията под рисковите стойности обезпечава редуция на сърдечно-съдовия риск, а това налага да се определи нова, по-ниска граница за диагноза на захарния диабет.

Основанията за отказ от ОГТТ са свързани с някои недостатъци на това диагностично

средство. Този тест има лоша възпроизводимост, показва висок процент вариации (около 40%) и е относително сложен. Почти всички лица с кръвна захар на гладно над 7,8 mmol/l имат кръвна захар над 11,1 mmol/l на 120-ата min при ОГТТ, докато обратното е рядкост (само 25%) (8, 6). Изчисленията показват, че границата, от която кръвната захар на гладно се съчетава с кръвна захар над 11,1 mmol/l на 120-ата min при ОГТТ, е 7,0 mmol/l за венозна плазма. Това е още една причина да се приемат новите граници на кръвната захар на гладно за диагнозата на захарния диабет (4, 8).

С оглед практическата медицина новите критерии са много привлекателни поради тяхната простота и лесна изпълнимост както за лекаря, така и за самия пациент, тъй като е необходимо определяне на кръвната захар само на гладно. Въпросът е обаче какво отражение ще има новият подход върху болестността и заболяемостта от захарен диабет тип 2 и върху общия брой диабетно болни.

В две големи проучвания, при които за диагноза е използван само критерият кръвна захар на гладно (без използване на ОГТТ), се установява увеличаване на процента на болните от захарен диабет в различни популации при използване на новите критерии, като за европейците това увеличение е значително (таблица 3). Този

Таблица 3. Проучвания върху болестността от захарен диабет при използване само на кръвната захар на гладно
Table 3. Studies on the prevalence of diabetes mellitus using fasting blood glucose only

Автори Authors	Изследвани лица Persons investigated	Болестност според критериите на СЗО, 1985 (%) Prevalence according to WHO criteria, 1985 (%)	Болестност според критериите на АДА, 1997 (%) Prevalence according to ADA criteria, 1997 (%)
Група/Group DECODE, 1998 (3)	17 881 лица, 17–92 г. от 8 европейски страни/ 17 881 persons, 17–92 y. from 8 European countries	7,2	7,7
N. Unwin et al., 1998 (13)	824 европейци, 25–74 г./ 824 Europeans, 25–74 y.	4,8	7,1
	375 китайци, 25–64 г./ 375 Chinese, 25–64 y.	4,7	6,2
	680 азиатци, 25–74 г./ 680 Asians, 25–74 y.	20,1	21,4

Таблица 4. Сравняване на болестността от захарен диабет при прилагане критериите на СЗО – 1985, и на АДА – 1997
Table 4. Comparison of the prevalence of diabetes mellitus using the criteria of WHO – 1985, and ADA – 1997

Автори Authors	Изследвани лица Persons investigated	Болестност според критериите на СЗО, 1985, вкл. ОГТТ (%) Prevalence according to WHO criteria, 1985, including OGTT (%)	Болестност според критериите на АДА, 1997, без ОГТТ (%) Prevalence according to ADA criteria, 1997, without OGTT (%)
M. I. Harris et al., 1997 (7)	2844 американци, 40–74 г./ 2844 Americans, 40–74 y.	6,4	4,4
A. Ramachandran et al., 1998 (10)	2183 индуси/ 2183 Hindies	5,2	4,3
I. Conget et al., 1998 (2)	616 испанци, 25–65 г./ 616 Spanians, 25–65 y.	3,2	1,8
M. P. Garancini et al., 1998 (5)	1935 италианци над 40 г./ 1935 Italians over 40 y.	2,6	1,9

резултат е очакван и логичен, тъй като със снижаване на границата на гликемията за диагностициране на диабета към досегашните болни ще се добавят лица, които преди това са имали горногранични гликемии (3, 13). Ако се вземат под внимание и резултатите от ОГТТ за поставяне на диагнозата захарен диабет по критериите на СЗО от 1985 г., тогава болестността от захарен диабет по тези критерии е по-висока от болестността, определена по новите критерии. Това е потвърдено от няколко големи епидемиологични проучвания, обхващащи различни популации (таблица 4). Разликата се дължи на това, че редица лица имат кръвна захар на гладно в референтни граници, но на 120-ата min при ОГТТ имат гликемия над 11,1 mmol/l, което е критерий за приемане на диагнозата захарен диабет.

Защо има разлика в честотата на захарен диабет тип 2 при използване на двата критерия – кръвна захар на гладно и кръвна захар на 120-ата min при ОГТТ, което съответства на постпрандиална хипергликемия при обикновените житейски условия? Наблюденията на S. O'Rahilly et al. (9) показват, че при инсулинова резистентност има тенденция да се повишава предимно постпрандиалната гликемия, докато при увреждане на бета-клетъчната секреция се наблюдава предимно хипергликемия на гладно. Затова определянето на кръвната захар на гладно и на 120-ата min при ОГТТ разкрива две различни нарушения във въглехидратната обмяна. Повишена-

та кръвна захар на гладно отразява предимно намалената секреция на инсулин от бета-клетките. Повишената постпрандиална кръвна захар отразява предимно инсулиновата резистентност. От това следва, че нарушената гликемия на гладно и намаленият глюкозен толеранс не са равностойни състояния.

Това се потвърждава от проучването на A. Ramachandran et al. (10), които установяват, че само 48% от лицата с намален глюкозен толеранс имат нарушена гликемия на гладно. От друга страна, проучванията на J. E. Shaw et al. (12) показват, че намаленият глюкозен толеранс е по-добър предиктор за бъдещо развитие на захарен диабет тип 2 с чувствителност 50% в сравнение с нарушената гликемия на гладно, при която чувствителността е 26%.

Нещо повече, днес е добре известно, че постпрандиалната хипергликемия не е невинно състояние. Тя носи повишен риск от сърдечно-съдови усложнения. Затова тя изисква терапевтични мерки както с оглед профилактика на тези усложнения, така и с оглед да не еволюира в манифестен захарен диабет. И накрая, отказът от използването на ОГТТ в диагнозата на захарния диабет редуцира идентифицирането на част от болните от захарен диабет.

Всички тези аргументи ни убеждават, че е целесъобразно да продължи използването на ОГТТ като инструмент за ранна диагноза на захарния диабет и за установяването на лицата с

намален глюкозен толеранс. Наред с това възприемането на новите критерии за диагнозата на захарния диабет, както и новото клинично понятие – нарушена гликемия на гладно, заедно с намаления глюкозен толеранс, определен чрез ОГТТ, разширяват нашите възможности за по-прецизна оценка на нарушенията във въглехидратната обмяна и ни дават перспектива за ранна терапевтична интервенция с оглед профилактика на сърдечно-съдови увреждания. Целта

на новите критерии е не да се увеличи броят на болните от захарен диабет, а да се намалят хроничните усложнения на заболяването, да се подобри качеството на живот на болните и да се удължи техният живот. Лечението и контролът трябва да обхванат и лицата с по-лека степен на хипергликемия, като се имат предвид уроците от епидемиологичните проучвания, че откриването на по-малки отклонения не означава, че те са по-доброкачествени.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Alberti, K. G. M. M., P. Z. Zimmet, for the WHO Consultation Group. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15, 1988, 539–553.
2. Conget, I., A. Costa, E. Aguilera et al. Impact of the Application of New American Diabetes Association Diagnostic Criteria. Features of Impaired Fasting Glucose Category. *Diabetologia*, 41, 1998 (Suppl. 1), A3.
3. DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will New Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus Change Phenotype of Patients with Diabetes? Reanalysis of European Epidemiologic Data. *Brit. Med. J.*, 317, 1998, 371–375.
4. Finch, C. F., P. Z. Zimmet, K. G. M. M. Alberti. Determining Diabetes Prevalence: a Rational Basis for the Use of Fasting Plasma Glucose Concentrations? *Diabetic Medicine*, 7, 1990, 603–610.
5. Garancini, M. P., G. Gallus. ADA vs WHO Diagnostic Criteria for Diabetes; Identification of Classes with a Different Pattern of Risk Factors. *Diabetologia*, 41, 1998 (Suppl. 1), A117.
6. Harris, M. I., D. R. Hadden, W. C. Knowler, P. H. Bennett. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in the US Population aged 20–74 years. *Diabetes*, 36, 1987, 523–534.
7. Harris, M. I., R. C. Eastman, C. C. Cowie et al. Comparison of Diabetes Diagnostic Categories in the US Population According to 1997 American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization Diagnostic Criteria. *Diabetes Care*, 20, 1997, 1859–1862.

8. McCance, D. R., R. L. Hanson, M. A. Childs et al. Comparison of Tests for Glycated Haemoglobin and Fasting and Two Hour Plasma Glucose Concentration as Diagnostic Methods for Diabetes. *Brit. Med. J.*, 308, 1994, 1323–1328.
9. O'Rahilly, S., A. Hattersley, A. Vaag, H. Gray. Insulin Resistance as the Major Cause of Impaired Glucose Tolerance: a Self Fulfilling Prophesy? *Lancet*, 344, 1994, 585–589.
10. Ramachandran, A., C. Shehalatha, E. Latha, V. Vijay. Evaluation of the Use of Fasting Plasma Glucose as a New Diagnostic Criterion for Diabetes in Asian Indian Population. *Diabetes Care*, 21, 1998, 666–667.
11. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1997, 1183–1197.
12. Shaw, J. E., M. P. de Courten, A. M. Hodge et al. IGT or IGF for Predicting NIDDM. Who Is Right, WHO or ADA? *Diabetes*, 47, 1998 (Suppl. 1), A150.
13. Unwin, N., K. G. M. M. Alberti, R. Bhopal et al. Comparison of the Current WHO and New ADA Criteria for the Diagnosis of Diabetes Mellitus in Three Ethnic Groups in UK. *Diabetic Medicine*, 15, 1998, 554–557.
14. World Health Organization. Study Group. Diabetes Mellitus. *WHO Tech. Rep. Ser.*, 1985, № 727.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Ювенилен хипотиреоидизъм и макрогонадизъм

С. Хубавешки, Ф. Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Juvenile Hypothyroidism and Macrogonadism

S. Hubaveshki, Ph. Kumanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Наред с характерните белези на хипо- и хипертиреоидизма се наблюдава и широк спектър от нарушения на сексуалното развитие. Особено внимание заслужават случаите на съчетаване на хипотиреоидизъм с една рядка форма на псевдопубертет. Обикновено хипотиреоидизмът при деца се свързва главно със засягане на растежа, скелетното и сексуалното съзряване. При наблюдение се установява, че хипотиреоидизъм по време на предпубертета води у някои подрастващи до състояние на макрогонадизъм и частичен (псевдо-) пубертет. Забавянето на растежа е един от основните белези на ювенилния хипотиреоидизъм. Повечето добре контролирани проучвания при момчета показват, че предпубертетната тиреоидна недостатъчност може да се асоциира с предивременен псевдопубертет. Клиничната картина се характеризира с увеличение на тестисите, без вирилизация. В биопсичен материал преди пубертета се наблюдава преобладаване на тубуларната част, характеризираща се с ранно начало на сперматогене-

ABSTRACT

Along with the characteristic features of hypo- and hyperthyroidism, a broad spectrum of abnormal sexual development disorders are also noted. Special attention is focused on the constellation hypothyroidism and a rare form of pseudopuberty. Usually, hypothyroidism in children is associated mainly with growth impairment and retardation of bone and sexual maturation. In some adolescents juvenile hypothyroidism may produce a state of macrogonadism and partial (pseudo-) puberty. Growth retardation is one of the basic signs of hypothyroidism in childhood. Most comprehensive follow-up studies in boys demonstrate that prepubertal thyroid failure may occur in conjunction with pseudopuberty. The clinical picture is characterized by enlargement of testes, without virilization. Testis specimens obtained prior to puberty show tubular compartment predominance, characterized by early onset of spermatogenesis with few spermatocytes and spermatids, but no increase in Leydig's cells count. On the contrary,

зата, с няколко сперматоцита и сперматиди, но без да е увеличен броят на Лайдиговите клетки. Обратно, в хистологични препарати на възрастни пациенти с нелекуван ювенилен хипотиреоидизъм стените на каналчетата са с фиброза и хиалинизация, фибробластна пролиферация, перитубуларна и интерстициална фиброза и с оскъден брой Лайдигови клетки. Хистологичната картина се представя по-скоро с тестикуларна атрофия и инволюция. Това показва, че нормалното ниво на тиреоидните хормони в перинаталния период е необходимо за правилното тестикуларно развитие.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидни хормони, хипотиреоидизъм, пубертет, гонади и макрогонадизъм.

Заболяванията на щитовидната жлеза са широко разпространени и често настъпват неусетно за пациента. Наред с характерните белези на хипо- и хипертиреоидизма се наблюдава и широк спектър от репродуктивни нарушения от абнормно сексуално развитие до менструални нарушения и безплодие. Тиреоидните заболявания повлияват способността за възпроизводство на човека по различни начини. Ето защо при отклонения в сексуалното развитие, менструални нарушения и инфертилитет винаги следва да се мисли и активно да се търси дисфункция на щитовидната жлеза.

Значителен интерес предизвиква влиянието на хипотиреоидизма върху сексуалното развитие и репродуктивната функция на човека. То се проучва и се разглежда от много автори (33, 37). Особено внимание заслужават случаите на съчетаване на хипотиреоидизъм с една особена форма на псевдопубертет. Дефицитът на тиреоидни хормони води до забавяне на растежа и до значително изоставане на костната възраст. Пубертетното развитие закъснява в хода на ювенилния хипотиреоидизъм. Парадоксално, същият може да предизвика поликистозни промени в яйчниците с вагинално кървене при момичета или уголемяване на тестисите с узряване на семиниферните каналчета, но не и увеличаване на Лайдиговите клетки у момчета. И при двата по-

biopsies taken from adult patients with untreated juvenile-onset hypothyroidism reveal tubular walls with fibrosis and hyalinization, fibroblastic proliferation, peritubular and interstitial fibrosis, and sparse Leydig cells. The histological finding is rather outlined by testicular atrophy and involution, pointing to the necessity of a normal thyroid hormone milieu in the perinatal period for normal testicular development.

KEY WORDS: thyroid hormones, hypothyroidism, puberty, gonads and macrogonadism.

ла липсват белези на андрогенизация (пубисно и аксиларно окосмяване, увеличаване размера на пениса и на клитора). Подобно сексуално развитие се описва като „макрогонадизъм и преждевременен пубертет“ или „менархе без адренархе“ (7).

ЧЕСТОТА И ЕТИОЛОГИЯ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ПРИ ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ

Данните за честотата на хипотиреоидизма при децата са крайно недостатъчни, но е известно, че едно на всеки 4000 деца е с вроден хипотиреоидизъм (21). В повечето случаи тиреоидната недостатъчност се установява още при неонаталния скрининг за вроден хипотиреоидизъм и веднага се започва заместващо хормонално лечение с последващ нормален растеж и развитие. Поради тази причина вроденият хипотиреоидизъм днес е рядка причина за хипотиреоидизъм при подрастващите с изключение на случаите с късно установена недостатъчност поради ектопично разположена щитовидна жлеза (тиреоглосална и лингвална).

Пълният спектър на причините, водещи до първичен хипотиреоидизъм, представяме в таблица 1 (21, 31).

Според повечето проучвания, обхваща-

Таблица 1. Причини за придобит първичен хипотиреоидизъм при деца и подрастващи (по König et al., 1986)
Table 1. Causes of acquired primary hypothyroidism in childhood and adolescence (modified from König et al., 1986)

Хронични автоимунни (лимфоцитарни) тиреоидити, струми и атрофични форми / Chronic autoimmune (lymphocytic) thyroiditis, goiter and atrophic forms
Субакутен грануломатозен тиреоидит (De Quervain's thyroiditis) (преходен) / Subacute granulomatous thyroiditis (de Quervain's thyroiditis) (transitory)
Йоден ексцес, медикаменти, съдържащи йод (обратим) / Iodine excess, iodine containing drugs (reversible)
Тежък йоден дефицит / Severe iodine deficiency
Тиреоидни операции при хипертиреоидизъм или нодозни еутиреоидни струми / Thyroid operations in hyperthyroidism or euthyroid struma nodosa
Лечение с радиоактивен йод / Treatment with radioiodine
Предозиране с тиреостатици при лечение на хипертиреоидизъм / Thyrostatics overdosage in hyperthyroidism treatment
Лъчелечение с рентгенови лъчи на главата и/или шията (при малигнени лимфоми) / Radiotherapy of head and/or neck with x-rays (in malignant lymphomas)
Ектопично разположена щитовидна жлеза (тиреоглосална и лингвална) / Ectopic thyroid gland location (thyroglossal and lingual)
Нефротичен синдром / Nephrotic syndrome
Цистиноза / Cystinosis
Хистиоцитоза X / Histiocytosis X

щи статистически значим брой лица, най-честата причина за хипотиреоидизма при децата и подрастващите е тиреоидният автоимунитет (3, 8, 31). При отделни болни тази форма на хипотиреоидизма може да бъде спонтанно обратима (4). Въпреки че са предимно асимптоматични, тиреоидните автоантитела се откриват в 2% от децата на възраст между 6 и 7 години, като при момичетата нарастват до 6% на 16-годишна възраст (27). Болните със синдроми на Turner и Down са с висок риск за тиреоиден автоимунитет (12). Двадесет и девет процента от момичетата и 11% от момчетата с инсулинозависим захарен диабет имат тиреоидни автоантитела, но само от 1 до 3% страдат от явен хипотиреоидизъм.

ИЗОСТАВАНЕ НА РАСТЕЖА И СЕКСУАЛНОТО РАЗВИТИЕ ПРИ ЮВЕНИЛЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Най-очевидните белези на хипотиреоидизма в детството са изоставане в растежа и скелетното съзряване. Костната възраст е равна или изостава от ръста (12, 21). Истинският пубертет обикновено е забавен. В случаите на тежък хипотиреоидизъм пубертетът може да не завърши напълно при всички засегнати лица. Това

дава възможност за оценка на продължителността на хипотиреоидизма. Средно минават до 4 години, докато заболяването бъде диагностицирано (35). Частично при момичета фоликулостимулиращият хормон (ФСХ) е отчетливо повишен до степен, каквато се наблюдава в предпубертета. Същото се наблюдава и при особено интересния синдром на преждевременен псевдопубертет (22, 25). Заместителната терапия с тиреоидни хормони води до бърз растеж. Все пак костната възраст напредва по-бързо от растежа на височина и епифизарните пространства се затварят, преди да бъде осъществен пълният растежен потенциал (32). Поради това болните достигат височина, която е от 7 до 9 см под средната на родителите (5, 35). Лечението с аналози на гонадотропин релизинг хормон (ГнРХ) може да задържи половото съзряване и дава възможност да се достигне предварително изчислената средна височина на родителите (6, 29). Все пак е необходимо това твърдение да бъде проверено върху по-големи групи от изследвани. Когато се достигне оптималната заместителна доза с тиреоидни хормони, повишеният ФСХ се нормализира. В следващите 18 месеца след започване на лечението пубертетът спира (22, 35). При деца, които са били на средна възраст 8–9 години при започване на заместващото лечение, нача-

лото на пубертета се наблюдава 1.2 години по-късно, отколкото сред здравите (32). Интересно е, че известен сигнификантен растеж продължава при момичета след менархе (32).

Няма данни за фертилитета при възрастни, при които хипотиреоидизъм е започнал в юношеската възраст.

СИНДРОМИ НА МАКРОГОНАДИЗЪМ И ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (ПРЕЖДЕВРЕМЕНЕН ПСЕВДОПУБЕРТЕТ)

Обикновено в повечето ръководства хипотиреоидизъм при деца и възрастни се свързва главно със засягане на растежа, скелетното и сексуалното съзряване (12, 21). При насочено наблюдение на сексуалното развитие и съзряване обаче се установява, че хипотиреоидизъм по време на предпубертета води до състоянието на макрогонадизъм и частичен (псевдо-) пубертет. Белезите на този синдром представяме обобщено в таблица 2 (7).

Забавянето на сексуалното развитие е един от основните белези на ювенилния хипотиреоидизъм (24, 26). Повечето добре контролирани проучвания при момчета показват, че предпубертетната тиреоидна недостатъчност се асоциира с преждевременно сексуално развитие. При момчета с хипотиреоидизъм клиничната картина на „преждевременен пубертет“ се характеризира с увеличение на тестисите, без вирилизация. Тестикуларният размер (надлъжен и хоризонтален) се измерва с калипер, а тестикуларният обем (в ml) се определя с орхидометър на Prader. Тези показатели се сравняват с нормалните степени на развитие (28). Така например в повече от 75% от 57 момчета с предпубертетен хипотиреоидизъм размерът на тестисите говори за макроорхидизъм. При деца от мъжки пол в предпубертет и с първичен хипотиреоидизъм много по-често се съобщава за повишени имунореактивни ФСХ и лутеинизиращ хормон (ЛХ) (3, 8, 23), както и общ серумен тестостерон (8, 17, 18, 19, 22, 36). В най-големите досега проучвания серумените нива на ФСХ са били измерени повишени при всички изследвани, докато ЛХ се е оказал увеличен само в 50% от болните (3, 8). Това е обратно на нормално наблюдаваното при здрави деца в ранния пубертет,

където ЛХ е с по-високи стойности от ФСХ (16). Нарушен отговор на ЛХ и ФСХ към ГнРХ (10, 17, 18, 22) и едно по-скоро тонично, а не епизодично освобождаване на ЛХ се наблюдава при момчета с хипотиреоидизъм преди отключването на пубертета (10).

В биопсичен материал преди пубертета се наблюдава преобладаване на тубуларната част, характеризираща се с ранно начало на сперматогенезата, с няколко сперматоцита и сперматиди, но без да е увеличен броят на Лайдиговите клетки (13, 23). Обратно, в хистологични препарати на възрастни пациенти с нелекуван ювенилен хипотиреоидизъм стените на каналчетата са с фиброза и хиалинизация, фибробластна пролиферация, перитубуларна и интерстициална фиброза и с оскъден брой Лайдигови клетки (11, 18). Хистологичната картина се представя по-скоро с тестикуларна атрофия и инволюция. При заместващото лечение с хормони тестисите намаляват по размер (3, 13, 19, 23) или остават уголемени (макроорхидизъм) (23).

Патогенезата на „преждевременния пубертет“ при хипотиреоидизъм остава неясна и поради това се предлагат няколко различни хипотези:

1. Възможно е да настъпва ранно съзряване на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, но това изглежда малко вероятно поради липса на вирилизация.

2. Още през 1960 г. Van Wyk (38), а по-късно и Grumbach (15) допускат, че синдромът е в резултат от въвлечение на гонадотропната секреция в повишеното отделяне на ТСХ поради намалените нива на периферните тиреоидни хормони.

3. При *in vitro* проучвания на взаимодействието на ТСХ с човешкия ФСХ-рецептор е установено, че ТСХ във високи концентрации може да се свърже с него и да предизвика отговор чрез цАМФ (2). По този начин повишените нива на ТСХ при един първичен хипотиреоидизъм могат да свръхстимулират семиниферния епител.

4. Barnes et al. (3) допускат, че хиперсекрецията на пролактин, установена при някои момчета с хипотиреоидизъм и макроорхидизъм, е първичен патогенетичен фактор, водещ до преждевременно сексуално развитие. Засега обаче това е малко вероятно. Пролактинът по-

Таблица 2. Синдром на макрогонадиъм при хипотиреоидизъм (по Bürgi, 1998)
Table 2. Syndrome of macrogonadism in hypothyroidism (modified from Bürgi, 1998)

	Мъже / Males	Жени / Females
Клинични белези / Clinical signs	Увеличени тестиси/Enlarged testes Пенис – нормален за възрастта, липсващо или рядко пубисно и аксиларно окосмяване, леко набръчкване на скротума. / Penis - normal for the age, lacking or scarce pubes and axillary hairs, scrotum slightly wrinkled	Увеличени кистични яйчници / Enlarged cystic ovaries Липсващо или рядко пубисно и аксиларно окосмяване, преждевременна менструация, развитие на млечните жлези със или без галакторея, естрогенизация на вагиналната мукоза, хипертрофия на labia minora / Lacking or scarce pubes and axillary hairs, premature menstruation, development of mammary glands with/without galactorrhea, estrogenization of vaginal mucosa, hypertrophy of labia minora
Растеж / Growth	Забавен; липсва пубертетен скок в растежа / Retarded; lack of puberty leap in the process of growth	Забавен, липсва пубертетен скок в растежа / Retarded; lack of puberty leap in the process of growth
Хистология на гонадите/ Histology of gonads	Хипертрофия на семиниферните тубули с ранно начало на сперматогенеза / Hypertrophy of seminiferous tubules with early onset of spermatogenesis Предпубертетни Лайдигови клетки / Prepuberty Leydig's cells	Кистични яйчници без примордиални фоликули / Cystic ovaries free of primordial follicles
Хормонален статус / Hormonal status	Тестостерон – предпубертетно ниво, FSH – повишен с абнормна пулсативност, LH – нормален, пролактин – нормален или леко повишен / Testosterone - prepuberty level, FSH - increased with abnormal pulsativity, LH - normal, prolactin - normal or slightly increased	FSH – повишен, LH – нормален, естрогенен ефект при вагинална намазка, пролактин – нормален или леко повишен / FSH - increased, LH - within normal limits, estrogenic effect in vaginal smear, prolactin - within normal limits or slightly increased
Ефект от заместващото лечение с тироксин / Effect of replacement therapy with thyroxine	Повишение на ръста, нормализиране на FSH, частична регресия на макроорхидизма / Heightened stature, FSH normalization, partial regression of macroorchidism	Повишение на ръста, нормализиране на FSH, регресия на увеличените оварии, с последващо завършване на пълноценен пубертет / Heightened stature, FSH normalization, regression of increased ovaries with ensuing termination of adequate puberty

тиска хипоталамо-хипофизо-тестикуларната ос, при това по няколко различни механизма (локално в гонадите, на ниво на хипофизата и чрез допамина се намалява пулсативната секреция на ГнРХ) (1). Знае се, че отключването на сперматогенезата става под съчетаното влияние на ФСХ и андрогените. Как тогава съзряват половите клетки при положение, че Лайдиговите клетки не функционират? След проучвания върху 9 момчета с тежък и продължителен първичен хипотиреоидизъм, асоцииран с макроорхидизъм, Castro-Magaca et al. (8) стигат до предположението, че тестикуларното увеличение е в резултат

на постоянна стимулация с ФСХ. Известно е също, че няма корелация между степента на хиперпролактинемия и тестикуларния размер, но има линейна корелация между тестикуларния обем и плазмените нива на ФСХ в различните пубертетни етапи.

5. Механизмът, по който се повишава ФСХ, но не и ЛХ, се свързва с наблюденията при преждевременно телархе, според които леко активизиране на пулсативната секреция на ГнРХ е в състояние да повиши ФСХ, без това да се отрази на ЛХ (9).

6. Нарушенията в тестикуларното разви-

период е необходимо за правилното гонадно развитие. Завършвайки, искаме да отбележим, че като се има предвид гореизложеното, лекарят трябва внимателно да търси гонадни нару-

шения сред децата, изложени на значителен риск от хипотиреоидизъм, особено тези, които обитават йод-дефицитни райони или провеждат тиреостатична терапия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куманов, Ф. Пролактинова секреция при мъжки хипогонадизъм. Кандидатска дисертация. 1984.
2. Anasti, J. N., M. R. Flack, J. Frohlich, L. M. Nelson, B. C. Nisula. A Novel Mechanism for Precocious Puberty in Juvenile Hypothyroidism. Program of the 75th Annual Meeting of the Endocrine Society. Las Vegas, NV, 1993, 282 (Abstract).
3. Barnes, N. D., A. B. Hayles, R. J. Ryan. Sexual Maturation Juvenile Hypothyroidism Mayo Clin. Proc., 1973, 48, 849–856.
4. Battelino, T., C. Krzinsnik, M. E. Gottschalk, W. P. Zeller. Testing for Thyroid Function Recovery in Children and Adolescents with Hashimoto Thyreoiditis. *Ann. Clin. and Lab. Sci.*, 1994, 24, 489–494.
5. Boersma, B., B. J. Otten, G. B. A. Stoelinga, J. M. Wit. Catch-up Growth after Prolonged Hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.*, 1996, 155, 362–367.
6. Bruder, J. M., M. H. Samuels, W. J. Bremner, E. C. Ridgway, M. E. Wierman. Hypothyroidism Induced Macroorchidism: Use of a Gonadotropin-releasing Hormone Agonist to Understand its Mechanism and Augment Adult Stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 11–16.
7. Bürgi, H. Hypothyroidism and Puberty. In: The Thyroid and Age (Eds. A. Pinchera, K. Mann, Hostalek). Merck European Thyroid Symposium, Italy, 1998, April 30–May 2, 171–177.
8. Castro-Magaca, M., M. Angulo, A. Cacas, A. Sharp, B. Fuentes. Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis in Boys with Primary Hypothyroidism and Macroorchidism. *J. Pediatrics*, 1988, 112, 397–402.
9. Critchlow, V., M. E. Bar-Sela. Control of the Onset of Puberty. In: Neuroendocrinology (Eds. L. Martini, W. F. Ganong). Academic Press, New York, 1967, 2, 101–162.
10. Daneman, D., J. P. Gutai, T. P. Foley, L. Johnson, S. J. Winters. Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis in Children with Severe Hypothyroidism. Program of the 64th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, CA, 1982, 86 (Abstract).
11. De La Balze, F. A., F. Arrilloga, R. E. Mancini, M. Janches, O. W. Davidson, A. I. Gurtman. Male Hypogonadism in Hypothyroidism: a Study of Six Cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962, 22, 212–222.
12. Delange, F., D. A. Fisher. The Thyroid Gland. In: Clinical Pediatric Endocrinology, 3rd ed. (Ed. C. G. D. Brook). Blackwell Science, 1995, 397–433.
13. Francis, R. C., R. S. Stempfel. Juvenile Hypothyroidism and Precocious Testicular Maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, 23, 805–810.
14. Gondos, B., W. E. Berndston. Postnatal and Prepubertal Development. In: The Sertoli Cell (Eds. L. D. Russel, M. D. Griswold). Cache River Press, Clearwater, FL, 1993, 115–154.
15. Grumbach, M. M., D. M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Williams Textbook of the Endocrinology, ed 8 (Eds. J. D. Wilson, D. W. Foster). Saunders, Philadelphia, 1992, 1139–1221.
16. Grumbach, M. M. Onset of Puberty. In: Puberty. Biological and Social Components (Ed. S. R. Berenberg). Krose, Leiden, 1975, 1–21.
17. Hemady, Z. S., T. M. Siler-Khodr, S. Najjar. Precocious Puberty in Juvenile Hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 1978, 92, 55–59.
18. Hoffman, W. H., K. T. Kovacs, R. R. Gala, B. A. Keel, T. S. Jarrell, J. O. Ellegood, C. L. Burek. Macroorchidism in Testicular Fibrosis Associated with Autoimmune Thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.*, 1991, 14, 609–616.
19. Hopwood, N. J., L. H. Lockhard, G. T. Bryan. Acquired Hypothyroidism with Muscular Hypertrophy and Precocious Testicular Enlargement. *J. Pediatr.*, 1974, 85, 233–236.
20. Jannini, E. A., S. Ulisse, M. D'arimientio. Thyroid Hormone and Male Gonadal Function. *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 4, 443–459.
21. König, M. P., K. Zuppinger. Hypothyroidismus in Childhood. In: Clinical Endocrinology. Theory and Practice. 2 ed. (Ed. A. Labhard). Berlin, Springer, 1986, 211–232.
22. Kugler, J. A., C. A. Huseman. Primary Hypothyroidism in Childhood: Evaluation of the Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis before and during L-thyroxine Replacement. *Clin. Endocrinol.*, 1983, 19, 213–222.
23. Laron, Z., M. Karp, L. Dolberg. Juvenile Hypothyroidism with Testicular Enlargement. *Acta Pediatr. Scand.*, 1970, 59, 317–322.
24. Larsen, P. R., S. H. Ingbar. The Thyroid Gland. In: Williams Textbook of Endocrinology, ed. 8 (Eds. J. D. Wilson, D. W. Foster). Saunders, Philadelphia, 1992, 336–487.
25. Lee, P. A., R. M. Blizzard. Serum Gonadotropins in Hypothyroid Girls with and without Sexual Precocity. *J. Hopkins Med. J.*, 1974, 135, 55–60.
26. Longcope, C. The Male and Female Reproductive Systems in Hypothyroidism. In: Thyroid, ed. 6 (Eds. S. H. Ingbar, L. E. Braverman). Lippincott, Philadelphia, 1991, 1152–1155.
27. Mariotti, S., M. A. Cambuso, A. Loviselli, F. Velluzzi, P. Mele, P. Mossa, F. Atzeni, A. Balestrieri, M. Schattock, G. F. Bottazzo and Sardinia IDDM Study Groups. Thyroid and Islet Cell Autoantibodies in School Children: Influence of Sex and Age. *J. Endocrinol. Invest.*, 1997, 20 (Suppl to no 5), 38.
28. Marshall, W. A., J. M. Tanner. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch. Dis. Child.*, 1970, 44, 13–23.
29. Minamitani, K., A. Murata, H. Ohnishi, K. Wataki,

период е необходимо за правилното гонадно развитие. Завършвайки, искаме да отбележим, че като се има предвид гореизложеното, лекарят трябва внимателно да търси гонадни нару-

шения сред децата, изложени на значителен риск от хипотиреоидизъм, особено тези, които обитават йод-дефицитни райони или провеждат тиреостатична терапия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куманов, Ф. Пролактинова секреция при мъжки хипогонадизъм. Кандидатска дисертация. 1984.
2. Anasti, J. N., M. R. Flack, J. Frohlich, L. M. Nelson, B. C. Nisula. A Novel Mechanism for Precocious Puberty in Juvenile Hypothyroidism. Program of the 75th Annual Meeting of the Endocrine Society. Las Vegas, NV, 1993, 282 (Abstract).
3. Barnes, N. D., A. B. Hayles, R. J. Ryan. Sexual Maturation Juvenile Hypothyroidism Mayo Clin. Proc., 1973, 48, 849–856.
4. Battelino, T., C. Krzinsnik, M. E. Gottschalk, W. P. Zeller. Testing for Thyroid Function Recovery in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Ann. Clin. and Lab. Sci.*, 1994, 24, 489–494.
5. Boersma, B., B. J. Otten, G. B. A. Stoelinga, J. M. Wit. Catch-up Growth after Prolonged Hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.*, 1996, 155, 362–367.
6. Bruder, J. M., M. H. Samuels, W. J. Bremner, E. C. Ridgway, M. E. Wierman. Hypothyroidism Induced Macroorchidism: Use of a Gonadotropin-releasing Hormone Agonist to Understand its Mechanism and Augment Adult Stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 11–16.
7. Bürgi, H. Hypothyroidism and Puberty. In: The Thyroid and Age (Eds. A. Pinchera, K. Mann, Hostalek). Merck European Thyroid Symposium, Italy, 1998, April 30–May 2, 171–177.
8. Castro-Magaca, M., M. Angulo, A. Cacas, A. Sharp, B. Fuentes. Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis in Boys with Primary Hypothyroidism and Macroorchidism. *J. Pediatrics*, 1988, 112, 397–402.
9. Critchlow, V., M. E. Bar-Sela. Control of the Onset of Puberty. In: Neuroendocrinology (Eds. L. Martini, W. F. Ganong). Academic Press, New York, 1967, 2, 101–162.
10. Daneman, D., J. P. Gutai, T. P. Foley, L. Johnson, S. J. Winters. Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis in Children with Severe Hypothyroidism. Program of the 64th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, CA, 1982, 86 (Abstract).
11. De La Balze, F. A., F. Arrilloga, R. E. Mancini, M. Janches, O. W. Davidson, A. I. Gurtman. Male Hypogonadism in Hypothyroidism: a Study of Six Cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962, 22, 212–222.
12. Delange, F., D. A. Fisher. The Thyroid Gland. In: Clinical Pediatric Endocrinology, 3rd ed. (Ed. C. G. D. Brook). Blackwell Science, 1995, 397–433.
13. Francs, R. C., R. S. Stempfel. Juvenile Hypothyroidism and Precocious Testicular Maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, 23, 805–810.
14. Gondos, B., W. E. Berndston. Postnatal and Prepubertal Development. In: The Sertoli Cell (Eds. L. D. Russel, M. D. Griswold). Cache River Press, Clearwater, FL, 1993, 115–154.
15. Grumbach, M. M., D. M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Williams Textbook of the Endocrinology, ed 8 (Eds. J. D. Wilson, D. W. Foster). Saunders, Philadelphia, 1992, 1139–1221.
16. Grumbach, M. M. Onset of Puberty. In: Puberty. Biological and Social Components (Ed. S. R. Berenberg). Krose, Leiden, 1975, 1–21.
17. Hemady, Z. S., T. M. Siler-Khodr, S. Najjar. Precocious Puberty in Juvenile Hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 1978, 92, 55–59.
18. Hoffman, W. H., K. T. Kovacs, R. R. Gala, B. A. Keel, T. S. Jarrell, J. O. Ellegood, C. L. Burek. Macroorchidism in Testicular Fibrosis Associated with Autoimmune Thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.*, 1991, 14, 609–616.
19. Hopwood, N. J., L. H. Lockhard, G. T. Bryan. Acquired Hypothyroidism with Muscular Hypertrophy and Precocious Testicular Enlargement. *J. Pediatr.*, 1974, 85, 233–236.
20. Jannini, E. A., S. Ulisse, M. D'arimientio. Thyroid Hormone and Male Gonadal Function. *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 4, 443–459.
21. König, M. P., K. Zuppinger. Hypothyroidism in Childhood. In: Clinical Endocrinology. Theory and Practice. 2 ed. (Ed. A. Labhard). Berlin, Springer, 1986, 211–232.
22. Kugler, J. A., C. A. Huseman. Primary Hypothyroidism in Childhood: Evaluation of the Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis before and during L-thyroxine Replacement. *Clin. Endocrinol.*, 1983, 19, 213–222.
23. Laron, Z., M. Karp, L. Dolberg. Juvenile Hypothyroidism with Testicular Enlargement. *Acta Pediatr. Scand.*, 1970, 59, 317–322.
24. Larsen, P. R., S. H. Ingbar. The Thyroid Gland. In: Williams Textbook of Endocrinology, ed. 8 (Eds. J. D. Wilson, D. W. Foster). Saunders, Philadelphia, 1992, 336–487.
25. Lee, P. A., R. M. Blizzard. Serum Gonadotropins in Hypothyroid Girls with and without Sexual Precocity. *J. Hopkins Med. J.*, 1974, 135, 55–60.
26. Longcope, C. The Male and Female Reproductive Systems in Hypothyroidism. In: Thyroid, ed. 6 (Eds. S. H. Ingbar, L. E. Braverman). Lippincott, Philadelphia, 1991, 1152–1155.
27. Mariotti, S., M. A. Cambuso, A. Loviselli, F. Velluzzi, P. Mele, P. Mossa, F. Atzeni, A. Balestrieri, M. Schattock, G. F. Bottazzo and Sardinia IDDM Study Groups. Thyroid and Islet Cell Autoantibodies in School Children: Influence of Sex and Age. *J. Endocrinol. Invest.*, 1997, 20 (Suppl. to no 5), 38.
28. Marshall, W. A., J. M. Tanner. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch. Dis. Child.*, 1970, 44, 13–23.
29. Minamitani, K., A. Murata, H. Ohnishi, K. Wataki,

T. Yasuda. Attainment of Normal Height in Severe Juvenile Hypothyroidism. *Arch. Dis. Childhood*, 1994, 70, 429–431.

30. Nicholls, T. J., A. R. Goldsmith, A. Dawson. Photorefractoriness in Birds and Comparison with Mammals. *Physiol. Rev.*, 1988, 68, 133–176.

31. Okamura, K., K. Sato, I. Hiroshi, M. Nakagawa, T. Kuroda, M. Yoshinari, M. Fujishima. Primary Manifested in Childhood with Special Reference to Various Types of Reversible Hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 1994, 131, 131–137.

32. Pantisiotou, S., R. Stanhope, M. Uruena, M. A. Preece, D. B. Grand. Growth Prognosis and Growth after Menarche in Primary Hypothyroidism. *Arch. Dis. Childhood*, 1991, 66, 838–840.

33. Pitt-Rivers, R., J. R. Tata. Thyroid Hormones. Oxford, Pergamon Press, 1959, 28–42.

34. Portefield, S. P., C. E. Hendrich. The Role of Thyroid Hormones in Prenatal and Neonatal Neurological Development. Current Perspectives. *Endocr. Rev.*, 1993, 14, 94–106.

35. Rivkees, S. A., H. H. Bode, J. D. Crawford. Long-term Growth in Juvenile Acquired Hypothyroidism: The Failure to Achieve a Normal Adult Stature. *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 599–602.

36. Roitman, A., S. Assa, Z. Laron. Hyperprolactemia in a Boy with Hypothyroidism due to an Ectopic Thyroid. *Acta Paediatr. Belg.*, 1978, 31, 155–157.

37. Stainbeck, A. W. The Thyroid Gland in Human Reproduction. In: *Modern Trends in Human Reproductive Physiology* (Ed. H. M. Carret). Washington, Butterworths, 1963, 10–25.

38. Van Wyk, J. J., M. M. Grumbach. Syndrome of 1960 Precocious Menstruation and Galactorrhea in Juvenile Hypothyroidism: an Example of Hormonal Overlap in Pituitary Feedback. *J. Pediatr.*, 1960, 57, 416–435.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р Станислав Хубавешки
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Stanislav Hubaveshki, MD
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Ефект от интермитиращо венозно приложение на памидронат (аредиа) при постменопаузална остеопороза

М. Павлова, С. Симеонов, С. Цветкова*, Л. Минчева, Р. Димитрова**,
Д. Троев, Е. Енчев, Н. Ботушанов, Д. Илиев, М. Митков

Медицински университет – Пловдив

Клиника по ендокринология

*Катедра по рентгенология

**Катедра по клинична лаборатория

Effect of Intermittent Intravenous Pamidronate (Aredia) Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

M. Pavlova, S. Simeonov, S. Tsvetkova*, L. Mincheva, R. Dimitrova**,
D. Troev, E. Enchev, N. Botoushanov, I. Iliev, M. Mitkov

Medical University – Plovdiv

Clinic of Endocrinology

*Chair of Radiology

**Chair of Clinical Laboratory

Резюме

Проследява се ефектът от едногодишното интермитиращо венозно приложение на памидронат (Aredia) при 16 жени с постменопаузална остеопороза на средна възраст 51,6 г. в доза 30 mg на 3 месеца. При всички е провеждана базисна терапия с 1 g калций и 1000 Е витамин D дневно. Извършено е определяне на минералното съдържимо на костите (МСК) чрез компютър-томографска денситометрия на лумбални прешлени в началото, на 6-ия и на 12-ия

Abstract

This is a report on the effect of treating 16 women (mean age 51,6 years) with postmenopausal osteoporosis over a one-year period, using intermittent iv administration of pamidronate (Aredia) at dose 30 mg every 3 months. Baseline therapy with 1 g calcium and 1000 IU vitamin D on a daily basis is carried out in all of them. Bone mineral content (BMC) of lumbar vertebrae is measured by CT densitometry in the beginning of study, and at 6 and 12 months, respectively. All patients

месец от проучването. При всички пациентки изходните стойности на МСК са под фрактурния праг и долната граница на нормалното за съответната възраст и пол отклонение – средно 52,3%. На 6-ия месец се отчита увеличение на МСК средно с 3,3%, а на 12-ия – с 6,7% спрямо изходните стойности. Изследвани са и серумните нива на общ и йонизиран калций, фосфор, алкална фосфатаза, 24-часова уринна екскреция на калций. Динамично са проследени нивата на интактния паратхормон, остеокалцина и АФ в първите 3 месеца от лечението.

При всички пациентки е налице значителна редукция на болезвата симптоматика, а нови фрактури липсват в края на едногодишния период.

Прави се изводът, че памидронатът е надеждно средство и перспективна алтернатива в комплексното лечение на постменопаузалната остеопороза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остеопороза, минерално съдържимо на костите, бифосфонати-памидронат, паратхормон, остеокалцин.

Бифосфонатите (БФ) са аналози на неорганичните пирофосфати, които имат свойството да инхибират остеокластната костна резорбция (2, 3, 8, 11). През последните години са натрупани много експериментални данни за позитивния ефект на памидроната и върху механичните свойства на костта (1, 4, 8). Почти неоспорим се счита ефектът му при литични костни метастази, тумор-индуцирана хиперкалциемия и болест на Paget (3, 11). БФ като антирезорбтивни средства се прилагат все по-широко и при лечение на остеопорозата, но оптималните дози и начинът на приложение, както и специфичните ефекти върху кортикалната и трабекуларната кост не са напълно изяснени (2, 6, 7, 10, 12).

Целта на настоящото проучване е едногодишно проследяване на лечебния ефект на препарата Aredia (Pamidronate disodium), приложен циклично при пациенти с постменопаузална остеопороза.

have initial BMC values below fracture threshold, and below the age and sex matched normal reference BMC values, averaging 52,3 per cent. At 6 months, mean 3,3% increase, and at 12 months – mean 6,7% increase in BMC relative to the initial values is registered. Serum levels of total and ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and 24-hour urine excretion are also measured. The dynamics of intact PTH, osteocalcine and AP levels are monitored throughout the first 3 months of treatment. In all patients there is a substantial relief of symptoms, with no fractures sustained by the end of the one-year period.

In conclusion, it is stressed that pamidronate is a reliable drug and prospective alternative in postmenopausal osteoporosis treatment.

KEY WORDS: osteoporosis, bone mineral content, bisphosphonates-pamidronate, parathormone, osteocalcin.

ПОДБОР НА ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването бяха включени 16 жени с постменопаузална остеопороза на средна възраст 51,6 г. (от 36 до 73 г.) с ИТМ (BMI) $24,11 \pm 3,63$ kg/m². Всички пациентки бяха с клинично изявена остеопороза – костна болка, а 10 от тях – с понесени фрактури (компресионни на лумбални прешлени, шийка на бедрената кост, радиус, хумерус и др.), установени рентгенологично.

Критерии за изключване от проучването:

- провеждано до момента лечение с естрогени, калцитонин, анаболни стероиди, калций, витамин D и др.;
- ренална хиперкалциурия;
- увредена чернодробна и бъбречна функция (ХБН);
- наличие на друго заболяване, протичащо с повишен костен метаболизъм – хиперпа-

ратиреоидизъм, болест на Paget, миеломна болест, неоплазии с костни метастази, заболявания на тиреоидеята.

На всички пациентки беше приложен препаратът Aredia в доза 30 mg, разтворен в 500 ml физиологичен серум под формата на 3-часова венозна инфузия. Приложението беше циклично на 3 месеца. Беше провеждана и базисна терапия с 1 g калций и 1000 E витамин D дневно.

Използвани бяха следните лабораторни и инструментални методи:

1. Компютър-томографска (КТ) денситометрия на лумбални прешлени за определяне на минералното съдържимо на костите (МСК). Използван е модифициран метод на Cann-Genant на компютър-томограф за цяло тяло на фирмата General Electric-Sytec 3000. Скенирането е извършено на ниво L_2-L_3 през средата на прешленното тяло едновременно със специален фантом, съдържащ минерално еквивалентни вещества на базата на калиев фосфат. Измерена е разделно плътността на компакта и спонгиоза в Хънсфилдови единици (ХЕ), като плътността на последната се преобразува в mg/ml. МСК се представя като процентно отклонение от средностатистическите стойности за съответната възраст и пол. Референтните граници за българското население са изчислени след определяне на МСК на клинично здрави 392 мъже и 453 жени, разпределени по възрастови декади.

2. Биохимичен мониторинг преди започване на лечението и на 3-ия, 6-ия и 12-ия месец от началото му. Определено е серумното ниво на общия и йонизирания калций, фосфор, алкална фосфатаза (АФ) и 24-часовата уринна екскреция на калций. Изследването е извършено по стандартизирани и унифицирани методики.

3. Динамично проследяване нивата на

интактния паратхормон (и-ПТХ), остеокалцина и АФ преди лечението и на 15-ия, 30-ия и 90-ия ден от началото му. Определянето на и-ПТХ е извършено по хемилуминометричен сандвичев метод на апарат Magic Lite с китове на фирмата Ciba Corning, като референтните стойности са 11–54 ng/l. Остеокалцинът е определен радиоимунологично с китове на фирмата Surin Biomedica при референтни стойности 1,8–6,6 ng/ml.

4. Проследени са нивата и на общия и йонизирания серумен калций по време на инфузията с памидронат и 24 часа след нея.

5. Рентгенологично изследване на гръбнака преди започване на лечението и в края на едногодишния период.

РЕЗУЛТАТИ

В таблица 1 е представена костната плътност разделно за компакта и спонгиоза, като при всички пациентки изходните стойности са под фрактурния праг от 100 mg/ml и долнограничната възрастова норма. Отчита се повишение на МСК средно с 6,5 mg/ml или съответно с 6,7% в края на едногодишния период, но без разликата да е статистически значима. Плътността на компакта е увеличена средно с 68,6 ХЕ в края на периода, което е статистически достоверно ($p < 0,01$).

Контролното рентгеново изследване на гръбнака в края на периода показва липса на нови фрактури при всички пациентки.

Биохимичните показатели (таблица 2) са в референтни стойности през целия период, без да търпят съществена динамика.

В таблица 3 са представени стойностите на и-ПТХ, остеокалцина и АФ през първите 3

Таблица 1. Костна плътност преди, на 6-ия и на 12-ия месец от лечението

Table 1. Bone density before treatment, at 6 and 12 months of treatment

Показател Index	Болни Patients	Преди лечение Before treatment	След 6 месеца After 6 months	След 12 месеца After 12 months	p
МСК/ВМС (mg/ml)	16	60,4 ± 7,0	59,2 ± 7,9	66,9 ± 10,2	NS
МСК/ВМС (%)	16	52,5 ± 5,25	55,8 ± 7,8	59,2 ± 8,2	NS
Компакта/ Compact bone (ХЕ/НУ)	13	266,9 ± 15,7	268,8 ± 16,4	335,5 ± 24,4	< 0,01

Таблица 2. Биохимични параметри на серум и урина преди, на 3-ия, на 6-ия и на 12-ия месец от лечението
Table 2. Biochemical parameters of serum and urine before treatment, and at 3, 6 and 12 months of treatment

Показател Index	Преди лечение Before treatment	След 3 месеца After 3 months	След 6 месеца After 6 months	След 12 месеца After 12 months	p
Общ калций/ Serum calcium (mmol/l)	2,19 ± 0,04	2,26 ± 0,04	2,17 ± 0,04	2,28 ± 0,05	NS
Йонизиран калций/ Ionized calcium (mmol/l)	0,94 ± 0,15	1,03 ± 0,03	1,09 ± 0,04	1,11 ± 0,02	NS
Серумен фосфор/ Serum phosphorus (mmol/l)	1,07 ± 0,07	1,02 ± 0,05	1,06 ± 0,09	1,15 ± 0,04	NS
АФ/Alkaline phosphatase (U/L)	158,4 ± 14,2	156,1 ± 14,45	142,6 ± 12,5	165,9 ± 12,7	NS
Калциурия/CaU (mmol/24 h)	2,68 ± 0,13	–	3,64 ± 0,41	3,80 ± 0,62	NS

месеца. Отчита се статистически достоверно покачване на и-ПТХ над горнограничната норма на 15-ия ден от началото на лечението, като до 90-ия ден настъпва нормализиране до стойности, по-ниски от изходните ($p < 0,01$).

Остеокалцинът е изследван при 11 пациентки, като при всички изходните стойности са в референтни граници. На 90-ия ден се отчита статистически достоверно снижение под долнограничната норма, като при 4 пациентки стойностите на 60-ия и 90-ия ден са нулеви.

Алкалната фосфатаза показва нормални стойности през целия 3-месечен период, макар че се отчита статистически недостоверно покачване между 15-ия и 30-ия ден.

На фиг. 1 са представени нивата на общия и йонизирания серумен калций по време

на 3-часовата инфузия с Aredia до 24-ия час след началото ѝ. Установява се статистически значимо снижение на общия калций на 90-ата и 180-ата минута спрямо изходните стойности, задържащо се до 6-ия час. Следва постепенно покачване, като най-високо е нивото му на 12-ия час. Йонизираният калций не търпи съществени колебания както по време на инфузията, така и след това. Клинични прояви на хипокалциемия липсваха при пациентките със снижен общ серумен калций.

През целия едногодишен период на приложение на препарата не се наблюдаваха съществени странични явления. При една болна се регистрира леко преходно зачервяване на мястото на апликацията, а при друга – мускулни крампи на следващия ден.

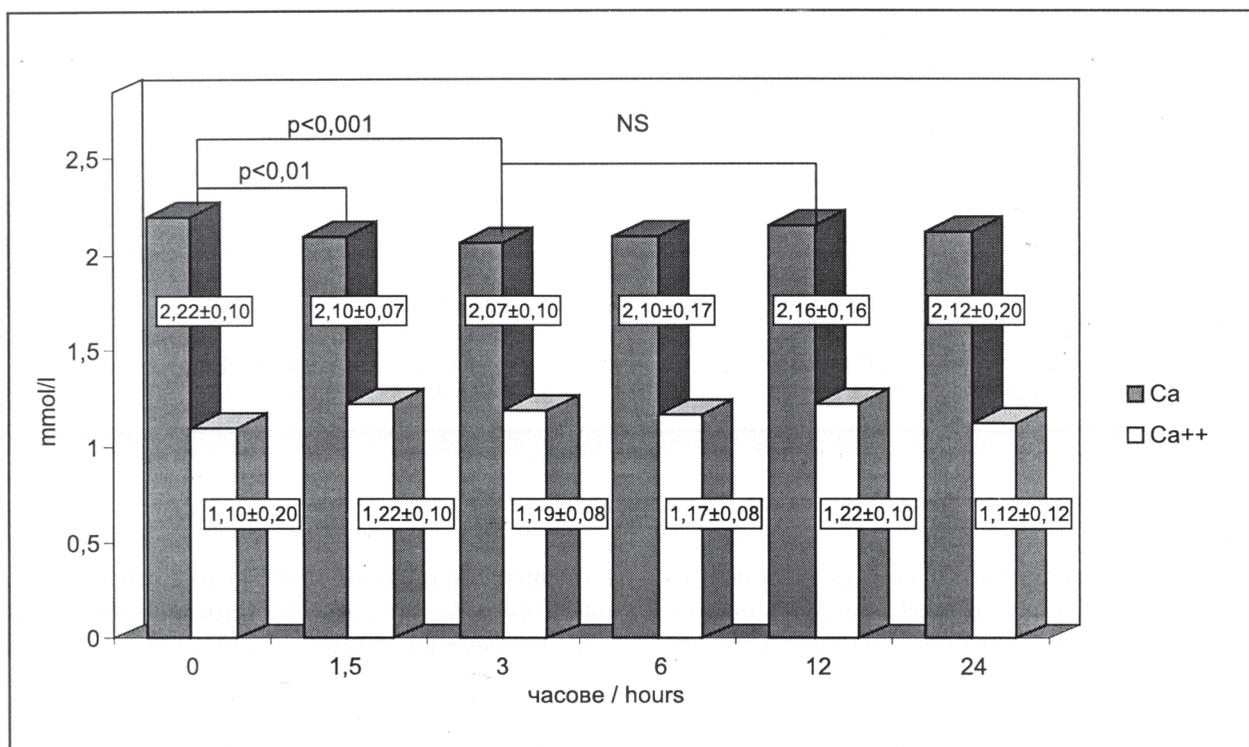
Таблица 3. Динамично проследяване нивата на паратхормон, остеокалцин и АФ до 3-ия месец от лечението
Table 3. Dynamic follow-up of the levels of parathyroid hormone, osteocalcine and alkaline phosphatase at 3 months of treatment

Показател Index	Болни Patients	Преди лечение Before treatment	15-и ден Day 15	30-и ден Day 30	90-и ден Day 90	p
Паратхормон/ Parathyroid hormone (ng/l)	12	32,4 ± 4,9	77,2 ± 14,2	43,0 ± 12,3	24,8 ± 6,8	$p_1 < 0,01^*$ $p_2 < 0,01^{**}$
Остеокалцин/Osteocalcine (ng/ml)	11	4,17 ± 1,13	2,43 ± 0,8	2,05 ± 1,0	0,51 ± 0,2	$p_3 < 0,01^{***}$
АФ/Alkaline phosphatase (U/L)	16	158,4 ± 15,2	175,4 ± 17,9	174,0 ± 14,4	156,1 ± 15,6	NS

*Изходни стойности спрямо 15-и ден/Initial values as compared to day 15

**15-и ден спрямо 90-и ден/Day 15 as compared to day 90

***Изходни стойности спрямо 90-и ден/Initial values as compared to day 90



Фиг. 1. Общ и йонизиран серумен калций по време и след инфузия на Aredia
 Fig. 1. Total and ionized serum calcium levels throughout and after Aredia infusion

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от едногодишното циклично венозно приложение на памидронат показват увеличение на МСК на лумбалните прешлени при 93,7% от пациентките. Покачването има линейен характер за проучвания период и съвпада с други подобни съобщения (3, 12). Независимо от липсата на статистическа достоверност доброто повлияване на болковия синдром след б-ия месец от лечението при всички пациентки, както и липсата на нови фрактури в края на периода са достатъчно основание за отчитане на добър ефект. Все още липсва единно мнение за оптималната доза и интервал на приложение на памидроната. Използваната в настоящото проучване схема (30 mg на 3 месеца) е възприета от много автори (3, 5, 12). Не са известни паралелни проучвания за оценка на други схеми за парентерално приложение на БФ при лечение на постменопаузалната остеопороза.

Наблюдаваната преходна хипокалциемия по време на инфузията на Aredia е без съществено

клинечно значение. Може да се допусне, че тя е причината за преходното покачване на и-ПТХ. Литературните данни за повлияването му след приложение на БФ са твърде противоречиви и се отнасят за случаи с продължително перорално лечение, при което не се установява хронична стимулация на секрецията на ПТХ или тя е преходна и краткотрайна (6, 7). Сигнификантното снижение на остеокалцина в края на 3-месечния период може да се интерпретира като възможност успоредно с антиостеокластния ефект на медикамента да се потиска и остеобластната функция. Сравнително краткият период на наблюдение и малкият брой болни не позволяват по-съществени изводи.

В заключение следва да се изтъкне, че цикличното венозно приложение на памидронат (Aredia) води до задържане и повишаване на костната маса на лумбалните прешлени, като приложената доза от 30 mg е без сериозни странични явления. Това определя мястото му като надеждна и перспективна алтернатива в комплексното лечение на постменопаузалната остеопороза.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Acito, A., M. Kasra, J. Lee et al. Effect of Intermittent Administration of Pamidronate on the Mechanical Properties of Canine Cortical et Trabecular Bone. *J. Orthopaedic Res.*, 12 (5), 1994, 9, 742–746.
2. Fleisch, H. New Bisphosphonates in Osteoporosis (Review). *Osteoporosis Intern.*, 3, 1993, Suppl. 2, 15–22.
3. Fleisch, H. Bisphosphonates – Clinical. In: Bisphosphonates in Bone Disease: from the Laboratory to the Patient (2nd ed.). The Parthenon Publishing Group Ltd., New York – London, 1995, 80–102, 135.
4. Goziotis, A., B. Sukhu, M. Toroutali et al. Effect of Bisphosphonates APD and HEBP (Epidronate) on the Bone Metabolism in vitro. *Bone*, 16 (Suppl. 4), 1995, 4, 317–327.
5. Kellihan, M., P. Mangino. Pamidronate (Review). *Annals of Pharmacotherapy*, 26 (10), 1992, 10, 1262–1269.
6. Landman, J., D. Schweitzer, M. Frolich et al. Recovery of Serum Calcium Concentration Following Acute Hypocalcaemia in Patients with Osteoporosis on Long Term Oral Therapy with the Bisphosphonate Pamidronate. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 80 (2), 1995, 2, 524–528.
7. Landman, J., S. Papapoulos. Uninterrupted Oral Bisphosphonate (Pamidronate) Therapy of Patients with Osteoporosis in not Associated with Chronic Stimulation of Parathyroid Hormone Secretion. *Osteoporosis Intern.*, 5 (2), 1995, 3, 93–96.
8. Lombardi, A., A. Santora. Clinical Trials with Bisphosphonates (Review). *Annali Italiani di Medicina Interna*, 1992, 7, 158–165.
9. Papaoulos, S., J. Landman, O. Bijvoet et al. The Use of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis (Review). *Bone*, 13, Suppl., 1992, 1, 41–49.
10. Raid, I., D. Wattie, M. Evans et al. Continuous Therapy with Pamidronate in Postmenopausal Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 79 (6), 1994, 12, 1595–1599.
11. Singer, F., P. Monoofar. Bisphosphonates in the Treatment of Disorders of Mineral Metabolism. *Advances in Endocrinol. and Metabolism*, 1995, 6, 259–288.
12. Thiebaund, D., P. Burckhard, J. Melchior et al. 2 Years Effectiveness of Intravenous Pamidronate (APD) Versus Oral Fluoride in Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporosis Intern.*, 4 (2), 1994, 3, 76–83.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Павлова
Клиника по ендокринология
Медицински университет
бул. „В. Априлов“ 15А, Пловдив 4002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Pavlova, MD
Clinic of Endocrinology
Medical University
15-A, V. Aprilov Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

Скрининг за езофагеална патология при болни от захарен диабет тип 1

М. Атанасова, А. Протопопова, Л. Коева, И. Коцев, А. Клисарова*,
Л. Свракова**

Медицински университет – Варна

Катедра по ендокринология и гастроентерология

*Катедра по рентгенология и радиология

**Катедра по неврология

Esophageal Pathology Screening in Type 1 Diabetes Patients

M. Atanassova, A. Protopopova, L. Koeva, I. Kotzev, A. Klisarova*, L. Svrakova**

Medical University – Varna

Department of Endocrinology and Gastroenterology

*Department of Radiology

**Department of Neurology

Резюме

Все още няма достатъчно проучвания върху мотилитетните нарушения на гастроинтестиналния тракт, в частност на хранопровода, развиващи се в рамките на диабетната вегетопатия. Ние си поставихме за цел: да установим честотата и видовете на хранопроводна патология при болни от захарен диабет (ЗД) тип 1; да потърсим корелацията между установената хранопроводна патология и периферната полиневропатия при ЗД тип 1; да потърсим корелацията между хранопроводната патология и гликемията при ЗД тип 1. Материал: Изследвани са общо 27 души, болни от ЗД тип 1. От тях: с прояви на полиневропатия – 15; без полиневропатия – 12.

Abstract

Motility disorders in the gastrointestinal tract, esophagus in particular, developing against the background of diabetic vegetopathy, are still not well enough clarified. It is the purpose of the work to establish the frequency and character of esophageal pathology in diabetes type 1 (D) patients, and seek for a correlation between ascertained esophageal pathology and peripheral polyneuropathy, and between esophageal pathology and blood glucose levels. The study covers 27 D patients – 15 with and 12 without signs of polyneuropathy. The diagnostic procedures used include: past history based on standartized questionnaire, fibroesophago-gastroduodenoscopy, punch and brush

Методи: Анамнеза по стандартизиран въпросник; фибро-езофаго-гастро-дуоденоскопия; щипкова и четкова биопсия за стандартно хисто- и цитоморфологично изследване + изследване за инфекция с *Candida* и *Helicobacter pylori* (HP); динамична сцинтиграфия с Tc – 99 m – пертехнетат, за проследяване на евакуацията на течен болус от хранопровода; неврологично изследване + електромиография за преценка наличието на полиневропатия; лабораторно изследване – кръвнотехнетат профил, йонограма, HbA_{1c}.

Резултати: Ендоскопски и морфологично хранопроводна патология се установява при 20 (74%) от болните. При 66% тя е свързана с гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ). Кандидозен езофагит има при 2 болни (7,4%). HP инфекция в хранопровода не е установена. Сцинтиграфски са изследвани 8 души, като при 5 (62,5%) се установява нарушена транспортна функция на хранопровода. В групата с полиневропатия хранопроводна патология се намира в 80% от случаите, в тази без полиневропатия – 66%. Езофагит II до IV степен се наблюдава при 3 от болните с новооткрит ЗД без полиневропатия и при 2 от тези с полиневропатия и давност на ЗД под 5 г. Средната кръвна захар на гладно при пациентите с хранопроводна патология е $11,5 \pm 2,0$, а след нахранване – $14,9 \pm 2,5$. HbA_{1c} е $10,3 \pm 2,1$. Симптоми от храносмилателния тракт липсват при 25% от пациентите с хранопроводна патология, а в 20% се наблюдават атипични симптоми.

Изводи: ГЕРБ със или без езофагит е най-често срещаната хранопроводна патология при болни от ЗД тип 1; симптомите на ГЕРБ са слабо проявени или липсват в 25% от болните; в 10–20% от случаите е налице атипична симптоматика – хронична кашлица, некардиална гръдна болка; хранопроводната патология при ЗД тип 1 не корелира с давността на заболяването, както и с проявите на периферна полиневропатия; хранопроводната патология при ЗД тип 1 корелира с контрола на гликемията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет тип 1, хранопроводна патология, ГЕРБ, гликемия, полиневропатия.

biopsy for routine histo- and cytomorphological evaluation + *Candida* and *Helicobacter pylori* (HP) screening, dynamic scintigraphy with ^{99m}Tc pertechnetate for tracing liquid bolus evacuation, neurological evacuation + electromyography for judging polyneuropathy coexistence. Labs: blood glucose profile, ionogram, HbA_{1c}.

Results: Esophageal pathology is ascertained by endoscopy and biopsy material examination in 20 patients (74%). In 66,6 per cent it is closely related to GERD. *Candida albicans* esophagitis is diagnosed in 2 instances (7,4%). No evidence of HP infection in esophageal mucosa is found. Scintigraphy is performed in 8 cases, and in 5 (62,5%) it reveals prolonged esophageal transport function. In the polyneuropathy group esophageal pathology is diagnosed in 80% vs 66% in the group free of polyneuropathy. Esophagitis grade II–IV is noted in 3 patients with newly discovered D free of polyneuropathy, and in two with polyneuropathy and D duration < 5 years. In patients with esophageal pathology fasting blood glucose levels amount to $11,5 \pm 2$ versus $14,9 \pm 2,5$ postprandial. HbA_{1c} is $10,3 \pm 2,1$. Twenty-five percent of patients with esophageal pathology are free of symptoms pointing to digestive tract disorders, while 20 percent present such symptoms although atypical.

Conclusions: GERD with or without esophagitis is the commonest esophageal pathology in D type 1; GERD symptoms are equivocal or altogether absent in 25% of patients. Atypical symptoms, such as chronic cough and noncardiac chest pain, are observed in 10 to 20% of patients. There is no correlation between esophageal pathology, on the one hand, and duration of D type 1 and polyneuropathy symptomatology, on the other. Esophageal pathology in D type 1 correlates strongly with blood glucose control.

KEY WORDS: diabetes, esophageal pathology, GERD, polyneuropathy, blood glucose.

Моториката на храносмилателния тракт се координира основно от ентeралната нервна система (ЕНС), и в частност от миентеричния плексус, наричан неслучайно „мозък на гастроинтестиналния тракт“. Тази високоорганизирана мрежа от неврони, стратегически разположена между циркулярния и надлъжния мускулни слоеве на стената на хранопровода, стомаха и червата, интегрира на принципа на обратната връзка сигналите от централната и вегетативната (автономната) нервна система, съдържимото на лумена, редица пептидни хормони и гастроинтестинални невротрансмитери.

Увреждането на миентеричния плексус при болни от захарен диабет (ЗД) води до нарушения в моториката на хранопровода, стомаха и червата (2, 3, 4, 5). Те могат да допринесат за лош контрол на ЗД, особено при болни на инсулиново лечение. Все още няма достатъчно проучвания върху мотилитетните нарушения на гастроинтестиналния тракт, в частност на хранопровода, развиващи се в рамките на диабетната вегетопатия. Ние си поставихме за **цел**:

- Да установим честотата и видовете на хранопроводна патология при болни от ЗД тип 1.
- Да потърсим корелация между установената хранопроводна патология и периферната полиневропатия при ЗД тип 1.
- Да потърсим корелация между хранопроводната патология и гликемията при ЗД тип 1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са общо 27 души, болни от ЗД тип 1. От тях с прояви на полиневропатия са 15, без полиневропатия – 12.

Използвани са следните методи:

- Анамнеза по стандартизиран въпросник за симптоми от храносмилателния тракт (хранопровода и др.) – хронична кашлица, гръдна болка, хронично дрезгав глас; хранителни навици; вредни навици; прием на медикаменти; придружаващи заболявания.

- Фибро-езофаго-гастро-дуоденоскопия (ФЕГС) с видеоендоскоп Olympus Evis 140.

- Щипкова и четкова биопсия за стандартно хисто- и цитоморфологично изследване + изследване за инфекция с *Candida* и *Helicobacter pylori* (HP).

- Динамична (гама камера) сцинтиграфия с $Tc - 99 m$ – пертехнетат, за проследяване скоростта на евакуация на течен болус от хранопровода.

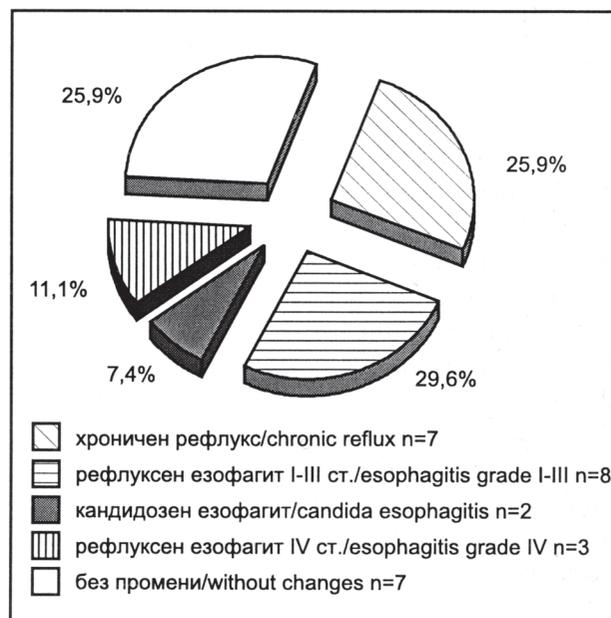
- Неврологично изследване + електромиография за преценка наличието на дистална сензо-моторна полиневропатия.

- Лабораторно изследване – кръвнозахарен профил, йонограма, HbA_{1c} .

РЕЗУЛТАТИ

Изследваните 27 болни от ЗД тип 1 са на средна възраст $44,1 \pm 5,0$. Мъже са 21, жени – 6. С прояви на полиневропатия са 15 души с давност на диабета, както следва: новооткрит ЗД – 0, по-малко от 5 г. – 3 болни, повече от 5 г. – 12. Без прояви на полиневропатия са 12 души с давност на диабета: новооткрит – 4, по-малко от 5 г. – 2, повече от 5 г. – 6 болни. Индексът на телесна маса при болните е $24,05 \pm 1,8$. Средната кръвна захар на гладно е $10,5 \pm 2,3$, след нахранване – $13,2 \pm 3,9$. Средната стойност на HbA_{1c} е $8,9 \pm 1,8$.

От изследваните 27 души ендоскопски и морфологично хранопроводна патология се ус-



Фиг 1. Ендоскопски и морфологично установени промени в хранопровода при 27 болни от ЗД тип 1

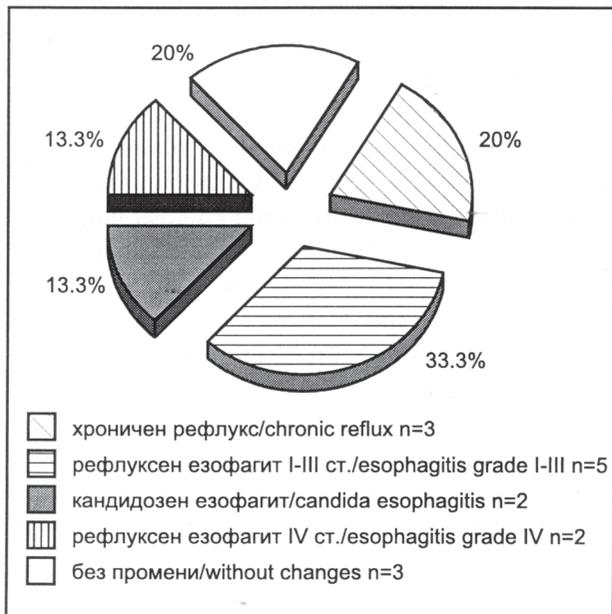
Fig. 1. Endoscopically and morphologically established esophageal pathology in 27 patients with type 1 diabetes

тановява при 20 (74%), разпределена по следния начин: морфологични промени в хранопроводната лигавица, говорещи за хроничен рефлукс – при 7 болни (25,9%); рефлуксен езофагит I–III степен – при 8 (29,6%); рефлуксен езофагит IV степен – при 3 (11,1%), от които 2 болни с цилиндричната метаплазия на хранопроводната лигавица – Баретов хранопровод (БХ), и един с улцерация в дисталния езофаг; кандидозен езофагит – при 2 (7,4%). При 7 души (25,9%) не се намериха промени в езофага (фиг. 1).

Сцинтиграфски са изследвани 8 души, като при 5 (62,5%) се установява нарушена транспортна функция на хранопровода.

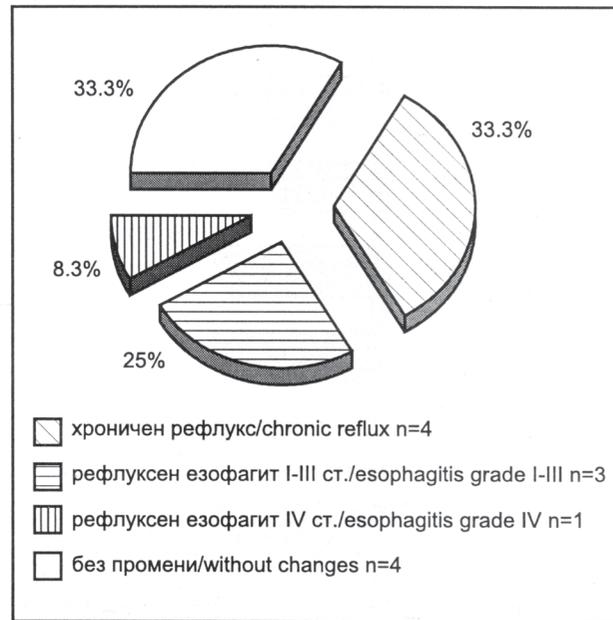
НР инфекция в хранопровода не е установена, а при 8 пациенти (29,6%) се намира в биопсия от антрална лигавица.

В групата от 15 болни с прояви на периферна полиневропатия при 12 (80%) се установява ендоскопски и морфологично хранопроводна патология със следното разпределение: морфологични промени в хранопроводната лигавица, говорещи за хроничен рефлукс – при 3 (20%); рефлуксен езофагит I–III степен – при 5 (33,3%); рефлуксен езофагит IV степен – при 2



Фиг. 2. Ендоскопски и морфологично установени промени в хранопровода при 15 болни от ЗД тип 1 с периферна полиневропатия

Fig. 2. Endoscopically and morphologically established esophageal pathology in 15 patients with type 1 diabetes and polyneuropathy



Фиг. 3. Ендоскопски и морфологично установени промени в хранопровода при 12 болни от ЗД тип 1 без периферна полиневропатия

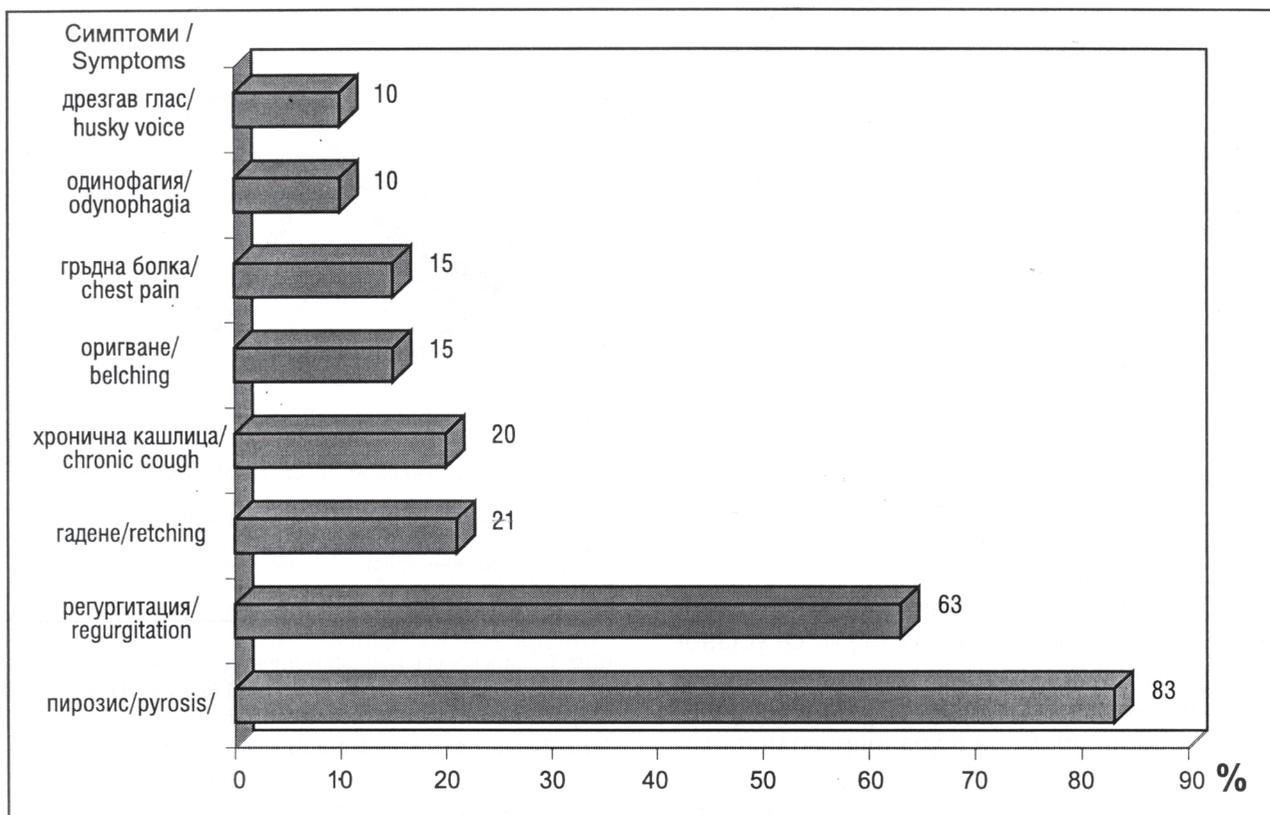
Fig. 3. Endoscopically and morphologically established esophageal pathology in 12 patients with type 1 diabetes and without polyneuropathy

(13,3%); кандидозен езофагит – при 2 (13,3%). При 3 души (20%) не се намират промени в езофагеалната лигавица (фиг. 2). Сцинтиграфското изследване показва нарушена транспортна функция на хранопровода при 4 болни от тази група (50%).

В групата от 12 болни без прояви на периферна полиневропатия ендоскопското и морфологичното изследване показва промени в хранопровода при 8 души (66%), които имат следната характеристика: морфологични промени в хранопроводната лигавица, говорещи за хроничен рефлукс – при 4 (33,3%); рефлуксен езофагит I–III степен – при 3 (25%); рефлуксен езофагит IV степен (БХ) – при 1 (8,3%). При 4 болни (33,3%) няма промени в езофагеалната лигавица (фиг. 3). Сцинтиграфията показва нарушена транспортна функция на хранопровода при 1 от тези болни (12,5%).

Езофагит II до IV степен се наблюдава при 3 от болните с новооткрит ЗД без полиневропатия и при 2 от тези с полиневропатия и давност на ЗД по-малко от 5 г.

Средната кръвна захар на гладно при па-



Фиг. 4. Разпределение на симптомите при болни от ЗД тип 1 с хранопроводна патология
 Fig. 4. Symptoms distribution in type 1 diabetes patients with esophageal pathology

циентите с хранопроводна патология (20 души) е $11,5 \pm 2,0$, а след нахранване – $14,9 \pm 2,5$. HbA_{1c} е $10,3 \pm 2,1$.

От 20 пациенти с установена хранопроводна патология симптоми от храносмилателния тракт посочват 15 (75%). Разпределението им е, както следва: пирозис – 83%, регургитация – 63%, гадене – 21%, оригване – 15%, одинофагия – 10%. Те са изразени в различна степен. В 20% се наблюдава хронична кашлица от небелодробен произход, в 15% – некардиална гърдна болка, в 10% – хронично дрезгав глас (фиг. 4).

При нито един от пациентите няма съществени диетични грешки, злоупотреба с алкохол и НСПС. Само 5 са пушачи. При 6 има холелитиаза, при 11 – чернодробна стеатоза. Няма отклонения в йонограмата.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати показват висока честота на хранопроводната патология при болни от

ЗД тип 1. Водещо място заема гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) – в 66,6%, със или без езофагит, която по своята патогенетична същност е мотилитетно заболяване. По литературни данни честотата на ГЕРБ всред популацията е между 10 и 40%, като половината от тези пациенти имат и езофагит (6, 7). При нашите пациенти наблюдавахме предимно рефлуксен езофагит I–III степен – в 29,6%. При 3 болни (11,1%) установихме тежък езофагит – с улцерация при 1 пациент и БХ при 2 болни. Не намерихме корелация между тежестта на езофагита и давността на ЗД. При 2 пациенти с новооткрит ЗД установихме рефлуксен езофагит II степен, а при 1 – БХ. Други случаи на тежък езофагит наблюдавахме при пациенти с давност на ЗД по-малко от 5 г.

Сцинтиграфията показва нарушена транспортна функция на хранопровода в 62,5% от изследваните пациенти. Удължени са транзитните времена и за трите третини на хранопровода, със задържане на радиоактивния болус в съответните участъци. Нашите данни са сходни с тези в достъпната ни литература (1, 3). Очевидно

е, че мотилитетните нарушения на хранопровода при ЗД тип 1 представляват честа находка. Те обаче могат да протекат субклинично. В 25 % от случаите с хранопроводна патология пациентите не дават оплаквания или са склонни да ги negliжират поради слабата степен на изязвата им. Интерес представлява фактът, че в една немалка част от случаите (10–20%) се наблюдават симптоми като хронична кашлица, гръдна болка, хронично дрезгав глас, които са етиологично свързани с ГЕРБ, но често този факт се пропуска и се провежда ненужно лечение с антибиотици или нитрати, което дори може да влоши състоянието на болните. Кандидозен езофагит намерихме в 7,4% от случаите с хранопроводна патология, като водеща клинична симптоматика в тези случаи е одинофагията, което се съобщава и от други автори (2).

Ние не установяваме пълна корелация между хранопроводната патология и проявите на периферната полиневропатия. И в двете групи болни – със или без прояви на полиневропатия, е налице хранопроводна патология: в първата група – в 80% от случаите, във втората – в 66%. Различия се наблюдават в степента на тежест на хранопроводното увреждане. По-тежки промени има в групата с периферна полиневропатия. Липсата на паралелност между раз-

витието на периферната полиневропатия и увреждането на ЕГС най-вероятно се обуславя от особеностите на тяхната патогенеза – процеси на демиелинизация в първия случай и на аксонопатия във втория (1).

При болните с хранопроводна патология стойностите на кръвната захар на гладно и след нахранване, както и на HbA_{1c} са по-високи в сравнение с тези на цялата група изследвани болни. Нарушената транспортна функция на хранопровода вероятно допринася за забавеното усвояване на храната (въглехидратите) и рефлектира върху контрола на гликемията (3, 4).

ИЗВОДИ

- ГЕРБ със или без езофагит е най-често срещаната хранопроводна патология при болни от ЗД тип 1.

- Симптомите на ГЕРБ са слабо проявени или липсват в 25% от болните. В 10–20% от случаите е налице атипична симптоматика – хронична кашлица, некардиална гръдна болка.

- Хранопроводната патология при ЗД тип 1 не корелира с давността на заболяването, както и с проявите на периферна полиневропатия.

- Хранопроводната патология при ЗД тип 1 корелира с контрола на гликемията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Минчев, Д. Динамична езофагеална сцинтиграфия. *Медицина – Съвременна теория и практика*, 1995, 9, 28–30.
2. Colin-Jones, D. G. Diabetic Complications of the Gastrointestinal Tract. In: *Diabetic Complications* (Ed. K. M. Show). Wiley and Sons, Chichester, New York, Singapore, 1996, 101–147.
3. Horowitz, M. Disorders of Gastrointestinal Motility Associated with Diabetes Mellitus. *Motility J.*, 1988, 1–3.
4. Patterson, D. Treatment of Gastrointestinal Motility Disorders in Diabetes Mellitus. *Motility J.*, 1988, 5.
5. Smouth, A. J. P. M., L. M. A. Akkermans. Esophageal Motility in Diabetes Mellitus. In: *Motility of the Gastrointestinal Tract*. Wrightson Biomed. Publ. LTD, Petersfield, 1992, 246–247.
6. Timmer, R., R. Breumelhof et al. Pathophysiology of GERD. *European J. of Gastroenterol. & Hepatol.*, 1993, 5, 485–491.
7. Tytgat, G. N. J., J. Janssens et al. What New about Pathogenesis and Treatment of GERD: the Prokinetics Role. *European J. of Gastroenterol. & Hepatol.*, 1996, 8, 603–611.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Атанасова
Клиника по гастроентерология
Катедра по ендокринология
и гастроентерология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Atanassova, MD
Clinic of Gastroenterology
Department of Endocrinology
and Gastroenterology
Medical University
55, Marin Drinov Str., 9000 Varna, Bulgaria

Някои антропометрични показатели при болни с анорексия невроза

В. Тодоров, А. Томова, С. Максимова
Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

Anthropometric Parameters in Anorexia Nervosa Patients

V. Todorov, A. Tomova, S. Maximova
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University - Sofia

Резюме

Изследвани са 18 болни с анорексия невроза. Авторите проследяват някои антропометрични параметри и индекси, свързани с болестта. Резултатите показват сигнификантно по-ниски стойности на гръдната обиколка, теглото и BMI в сравнение със здрави жени на същата възраст ($p < 0,001$). Бихумералният диаметър и ръстът са значимо по-високи, но съотношението между двата показателя е еднакво с това при контролната група.

Авторите наблюдават подчертан лептозомен тип конституция. Сравнителните данни от хормоналните изследвания показват намаление на лутеинизиращия хормон, фоликулостимулиращия хормон и естрадиола и формират хипогонадотропен хипогонадизъм при болните.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: анорексия невроза, антропометрични параметри, хипогонадотропен хипогонадизъм.

Abstract

This is a report on eighteen female patients presenting anorexia nervosa. A number of anthropological parameters and indices relating to the disorder are assayed. The results show significantly lower values of the indicators chest measurement, weight and BMI, as compared to age-matched healthy women ($p < 0,001$). The stature and bhumeral diameter in patients are significantly, higher but the ratio between the two indicators is equal to that in controls. A markedly expressed leptosome constitution is documented.

Comparative assessment of data on hormonal levels demonstrate a decrease in gonadotropic hormones (LH, FSH) and estradiol, giving rise to hypogonadotropic hypogonadism in females with anorexia nervosa.

KEY WORDS: anorexia nervosa, anthropometric parameters, hypogonadotropic hypogonadism.

Анорексия невроза е рядко ендокринно заболяване, най-често при жени. То се проявява главно с траен отказ от храна, редукция на теглото и аменорея. Предполага се, че първопричините могат да бъдат свързани както с промени в психиката на болните (8), така и с първични нарушения в хипоталамуса (15). Появата на болестта обикновено е в пубертетна и млада възраст (15–25 г.) и клинично се изяснява със значително намаляване на теглото, вторична и по-рядко първична аменорея и нарушена гонадна функция – най-вероятно на нивото на хипоталамуса (15, 13). Според някои автори (9) аменореята възниква при загуба на тегло, по-голяма от необходимото за поддържане или отключване на менструалния цикъл (или под 87 % от средното тегло според ръста за възрастта). Наблюдавани са и хормонални промени, като най-често нивото на лутеинизиращия хормон (ЛХ) е понижено или нормално с понижен или липсващ отговор след стимулация с освобождаващ хормон на гонадотропните хормони (ОХГТХ) (4, 5). При част от болните фоликулостимулиращият хормон (ФСХ) също е понижен. Според едни автори (4) стимулацията с ОХГТХ показва понижен отговор при половината от болните, докато други (7, 10, 11) установяват нормален отговор при останалата половина. Изследвания в Клиничния център по ендокринология и геронтология – София, върху болни с анорексия невроза показват добре изразена реакция след стимулация на ЛХ при понижени изходни стойности. Реакцията на ФСХ при заболялите е значимо по-бурна, като изходните стойности са без сигнификантни различия с контролите (2). Промени се забелязват и в големината на яйчниците (намалени размери и формиране на кисти след възстановяване на теглото), които не засягат матката (17).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото проучване е да се установи наличие на промени, свързани с развитието на костната система при болни с анорексия невроза, както и посоката и степента на измененията. Резките промени в храненето са във възраст, в която се формира окончателно конфигурацията на скелета. Оттук и задачите, които се опитваме да решим, са свързани не само с

установяване на промени в хормоналния статус, но и с промените в конституцията на болните.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Поради редкостта на заболяването до момента са изследвани 18 болни от женски пол на възраст $21,83 \pm 6,31$ г. Давността на заболяването е от 3 до 84 месеца. Болните в различен период от време са били на изследване и лечение в Клиничния център по ендокринология и геронтология – София, където е установена клиничната диагноза съобразно критериите на Американската психиатрична асоциация – 1994 (3). На изследваните болни са снети и соматометричен, гинекологичен и психичен статус и са направени съответни хормонални изследвания.

Антропометричните изследвания са направени по R. Martin и K. Saller (14), а морфограмите са отчетени по скалата на J. Decourt и J. Doumic (6) и включват размерите на гръдната обиколка, височината на трохантера, битрохантериалния и бихумералния диаметри (в mm) и ръста (в cm). Изчислен е индексът на телесната маса (BMI). По формулите на Römer (I) и Pinet (II) са изчислени индекси за конституционен строеж (14).

I. $I_R = 100 \times P/L_3$, където P – тегло (в g), L – ръст (в cm)

II. $I_p = L - (P + T)$, където L – ръст (в cm), P – гръдна обиколка (в cm), T – тегло (в kg)

Типът на окосмяване в пубисната област е отчетен по класификацията на J. M. Tanner (16).

При 10 от болните е направено и рентгенографско профилно изследване на черепа с оглед изключване на пространствен процес, ангажиращ хипофизата.

РЕЗУЛТАТИ

Получените от нас данни, сравнени със средните за страната при здрави жени на 22-годишна възраст, са илюстрирани в таблица 1 и морфограма 1.

Наблюдаваме значими различия по отношение на ръста ($p < 0,05$), който е по-висок при изследваните от нас случаи. Достоверно по-ниски са гръдната обиколка, теглото и височината на трохантера ($p < 0,001$). По отношение на бит-

Таблица 1. Някои антропометрични индекси при болни с анорексия невроза и здрави жени на същата възраст
Table 1. Anthropometric parameters in patients with anorexia nervosa and healthy age-matched women

Показател	Възраст (г.)	Давност на заболяването (мес.)	Аменорея (мес.)	Ръст (cm)	Тяло (kg)	BMI	Гръдна обиколка (cm)	Височина трохантер (mm)	Бихумерален диаметър (mm)	Битрохантериален диаметър (mm)
Parameters	Age (years)	Duration (months)	Amenorrhea (months)	Height (cm)	Weight (kg)		Chest measurement (cm)	Trochanteric height (mm)	Bihumeral width (mm)	Bitrochanteric width (mm)
Болни/ Patients	n 18	15	12	18	17	17	18	18	18	18
	x 21,83	20,00	9,18	164,02	41,15	15,34	69,36	85,56	36,10	31,07
	SD 6,31	25,22	4,40	3,69	3,95	1,47	3,20	3,68	1,47	2,10
	SEM 1,49	6,74	1,27	0,87	0,96	0,36	0,75	0,87	0,35	0,49
Контроли/ Controls	n 455			455	453		456	457	455	455
	x 22,00			160,10	59,00	-23,00	78,20	91,10	35,00	31,80
	SD			5,60	9,20		6,80	5,60	2,70	2,60
	SEM			0,40	0,50		0,40	0,20	0,10	0,10
p				<0,05	<0,001		<0,001	<0,001	<0,05	

рохантериалния диаметър няма значими различия, като при 14 от болните физическото развитие е завършено. Бихумералният диаметър обаче е с достоверно по-големи размери ($p < 0,05$).

Соматоскопичната оценка на окосмяването в пубисната област показва женски тип. Тя е с очертана триъгълна конфигурация – IV тип по скалата на Tanner (16) при 13 пациентки, с навлизане по вътрешната горна част на бедрата – V тип, при 4 и само при една – с окосмяване по линия алба (IV–VI).

Обособени психични заболявания при болните липсват и изразените промени са глав-

но в отношението към храната и храненето. Болните обикновено са акцентирани личности, чувствителни и лесно раздразнителни.

При всички болни наблюдаваме аменорея, чиято давност в половината случаи съвпада с клиничната изява на заболяването и често е първи повод за насочване към здравно заведение. Ние установяваме сигнификантно по-ниски базални стойности на ЛХ, ФСХ и естрадиола (таблица 2). Пролактинът се оказва във всички случаи в референтни или около долната граница на нормата стойности и не показва статистически значими разлики с контролната група. Стойностите

Таблица 2. Базални нива на хормоните
Table 2. Basal hormonal levels

Показатели	ЛХ (IU/l)	ФСХ (IU/l)	Пролактин (mIU/l)	Естрадиол (nmol/l)	Индекси Pinet	Индекси Rörer
Parameters	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	Prolactin (mIU/l)	Estradiol (nmol/l)	Pinet	Rörer
Болни/Patients	n 13	13	12	11	17	17
	x 1,87	3,19	258,20	0,061	53,82	0,94
	SD 2,96	2,52	109,19	0,07	5,86	0,10
	SEM 0,82	0,70	31,52	0,02	1,42	0,002
Контроли/Controls	n 15	15	15	15		
	x 7,19	4,96	356,47	0,19	-23,00	-1,45
	SD 2,34	1,43	231,76	0,10		
	SEM 0,60	0,37	59,84	0,03		
p	<0,001	<0,003	NS	<0,05		

929	1031	197	413	471
900	999	191	400	457
872	968	185	387	443
844	936	179	375	428
816	905	173	362	414
788	874	167	350	400
759	842	161	337	385
731	811	155	325	371
703	779	149	312	357
675	748	143	299	342
647	717	137	287	328
618	685	131	274	314
590	654	125	262	299
A	B	C	D	E

Женска скала/Female scale

— болни/patients

----- средно за България/average for Bulgaria

Морфограма 1. Някои показатели при болните с анорексия невроза

Morphograma 1. Some indices in the patients with anorexia nervosa

на хормоналните промени при отделните лица не корелира пряко с времетраенето на болестта, нито със загубеното тегло.

При всички пациентки с контролни рентгенографии на черепа не се забелязват промени в областта на хипофизата.

ОБСЪЖДАНЕ

Макар и да липсва статистически значима разлика между стойностите на битрохантериалния диаметър при болни и контроли и като се има предвид по-високият ръст при девойките с анорексия невроза, може да се предположи, че той също е слабо занижен. От друга страна, при 4 от болните не е завършено окончателно възрастовото развитие според класификацията на R. Martin (14), което несъмнено се отразява на размерите. Растежът на плоските кости, в т. ч. на тазовите, започва и завършва по-късно (1). Изчислено е, че при разлика в ръста от 1 cm над границата 165 cm се очаква нарастване на височината на трохантера с над 5 mm, а на бихумералния диаметър – с около 0,15 mm. Това обуславя нашето предположение, че стойностите на трохантериалната височина би трябвало да са около 900 mm, а на бихумералния диаметър – около 360 mm, при завършване на растежа, т. е. намерените различия вероятно ще намалееят. Имайки предвид активното физическо натоварване, което пациентките с анорексия доброволно предприемат, може да се допусне, че част от различията в конституцията се дължат на него. От друга страна, съотношението бихумерален диаметър/ръст и при болните, и при контролите е 0,22, т. е. съотношението в пропорциите се запазва. BMI е много нисък – 15,34 срещу 23,00 средно за страната, подобен на този, установен и от други автори (12, 18).

Типът конституция (лептозомен по F. Veidenreih или астеничен, определен по формулата на Pinet) е с вариации от 46 до 67,5 при болните, като средната за контролите оценка е около 23. Сравненията с общоприетите индекси за астеничен тип – 37–23 според Pinet или над 30 по М. В. Черноручкий, показват значително по-високи индекси при изследваните болни. Оценката по Rörer (между 1,26 и 1,09) за лептозомен строеж на тялото също е валидна за

всички изследвани, които са с по-нисък индекс – от 1,10 до 0,76, при оценка за контролите около 1,45.

Прави впечатление фактът, че при нашето изследване откриваме ехографски промени в големината на матката, която е намалена, а също и нарушения във фоликулогенезата.

Подобно на някои от цитираните автори (4, 5) ние намерихме сигнификантно по-ниски нива на гонадотропините, които на фона на намаления естрадиол недвусмислено говорят за наличие на хипогонадотропен хипогонадизъм при болните с анорексия невроза. Това до известна степен също допринася за промените в конституционалния тип на болните.

Наблюдаваният от нас неуравновесен тип нервна система с интравертираност вероятно е подсилен допълнително и от развитието на соматичните промени през периода на пубертета, в който се намират все още някои от заболелите. Често откриваните конфликти с членове на семейството или приятели служат като отключващ момент или пък поддържат развитието на

нервната анорексия.

ИЗВОДИ

1. Соматометрията при болни с анорексия невроза показва достоверно по-ниска стойност на гръдната обиколка, която на фона на значимо по-високия ръст и много ниски тегло и ВМІ оформя силно изразен лептозомен строеж. Достоверните промени в гръдната обиколка корелират не само с по-ниското тегло, но и с конституционалния тип.

2. Установените хормонални промени потвърждават досегашните становища за нарушена фоликулогенеза, като допълнително наблюдаваме и хипоплазия на матката. Последната корелира с продължителността на заболяването и изисква по-нататъшно наблюдение в хода на лечението.

3. Личностовите промени са дискретно до слабо изразени, главно по отношението към храната и храненето. Това подкрепя хипотезата, че заболяването не е само на психична основа, а включва и ендокринни промени, като водещата роля е спорна.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Гинзбург, В. В. Конституция организма. Элементы антропологии для медиков. Ленмедгиз, Ленинград, 215, 1963, 86–101.
2. Томова, А., Ф. Куманов, Г. Кирилов. Секреция на гонадотропните хормони при жени с нервна анорексия. *Проблеми на ендокринологията и геронтологията*, 1992, 3, 58–65.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, D. C., 1994.
4. Beumont, P. J. V., G. C. W. George, B. L. Pimstone, A. I. Vinik. Body Weight and Pituitary Response to Hypothalamic Releasing Hormones in Patients with Anorexia Nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43, 1976, 3, 487–496.
5. Brown, G. M., P. E. Garfinkel, N. Jeuniewicz, H. Moldofsky, H. C. Stancer. Endocrine Profiles in Anorexia Nervosa. In: *Anorexia Nervosa*. (Ed. R. A. Vigersky). Raven Press, New York, 1977, 123–136.
6. Decourt, J., J. Doumic. L'evolution du morphogramme au cours de l'adolescence. *Sem. Hop.*, 26, 1950, 2417–2466.
7. Devlin, M. J., B. T. Walsh, J. L. Katz, S. P. Roose, D. M. Linkie, L. Wright, R. Vande Wiele, A. H. Glassman. Hypothalamic-pituitary-gonadal Function in Anorexia Nervosa and Bulimia. *Psychiatry Res.*, 28, 1989, 1, 11–24.
8. Fichter, M. M. Eating Disorders: Anorexia Nervosa. In: *The European Handbook of Psychiatry and Mental Health*. (Eds. A. Seva et al.). Barcelone, 1991, 1523–1932.
9. Frisch, R. E., J. W. McArthur. Menstrual Cycles: Fatness as a Determinant of Minimum Weight for Height Necessary for Maintenance or Onset. *Science*, 185, 1974, 949–951.
10. Kiriike, N., S. Nishiwaki, T. Nagata, Y. Maeda, Y. Kawakita. Gonadotropin Response to LH-RH in Anorexia Nervosa and Bulimia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 77, 1988, 420–426.
11. Levy, A. B., K. H. Dixon, W. B. Malarkey. Gonadotropin Response to LRH in Anorexia Nervosa and Bulimia. *Biol. Psychiatry*, 26, 1989, 4, 424–437.
12. Marcos, A., A. Montero, S. Lopez-Varela, S. Gomez-Martinez, M. Jose-Simon, S. Samartin, B. de la Rosa, G. Morande, R. Kumar Chandra. Anthropometric Measurements and Immune Responses in Elite Gymnasts and in Patients with Anorexia Nervosa. *Nutr. Res.*, 18, 1998, 2, 247–257.
13. Marshall, J. C., R. P. Kelch. Low Dose Pulsatile Gonadotropin-releasing Hormone in Anorexia Nervosa: a Model of Human Pubertal Development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49, 1979, 5, 712–718.
14. Martin, R., K. Saller. Gruppencharakteristika und ihr Vergleich. Somatometrische Technik. In: *Lehrbuch der Anthropometrie* (Ed. G. Thzeme). Stuttgart, 1957, 198–343.
15. Russell, G. F. M. Anorexia Nervosa. In: *Textbook of Medicine* (Eds. J. B. Wyngaarden, L. H. Smith). Philadelphia, W. B. Saunders Co, 1982, 1379–1382.

16. Tanner, J. M. Wachstum und Reifung des Menschen (Ed. G. Thime). Stuttgart, 1962, 224–238.

17. Treasure, J. L., P. A. U. Gordon, E. A. King, M. Wheeler, G. F. M. Russell. Cystic Ovaries: a Phase of Anorexia Nervosa. *The Lancet*, 1985, 8469, 1379–1382.

18. Varela, P., N. Slobodianik, A. Pallaro, A. Marcos, S. Barbeito, P. Taberner, P. Marino, A. Franchello, O. Ramos. Some Nutritional Parameters in Adolescent Females Suffering from Obesity or Anorexia Nervosa: a Comparative Study. In: Nutrition and Fitness: Metabolic and Behavioral Aspects in Health and Disease. World Rev Nutr Diet (Eds. A. P. Simopoulos, K. N. Pavlou). Karger, Basel, 82, 1997, 168–174.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Велислав Тодоров
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. Д. Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Velislav Todorov
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Функционално състояние на щитовидната жлеза при автоимунен тиреоидит на Хашимото у деца и пограстващи

Е. Караханян, Н. Калева, Т. Шабанова, Хр. Димитров
Катедра по педиатрия, Медицински университет – Пловдив

Functional Status of the Thyroid Gland in Hashimoto's Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescence

E. Karahanian, N. Kaleva, T. Shabanova, Hr. Dimitrov
Department of Pediatrics, Medical University – Plovdiv

Резюме

Авторите проследяват функционалното състояние на щитовидната жлеза при 53 деца и подрастващи от 6 до 18 г. с тиреоидит на Хашимото. Изследванията са извършени при откриване на заболяването и в хода на петгодишната му еволюция: сонография и сцинтиграфия на щитовидната жлеза, серумни нива на антитела (ТАТ, МАТ), тиреоидни хормони (T_3 , T_4), тиреотропен хормон (ТСХ) и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).

Анализът на резултатите показва хиперплазия на щитовидната жлеза от I до III степен, висок титър на анти-тиреоидни антитела, различни серумни концентрации на тиреоидните и тиреотропния хормони. Еутиреоидни са 33 (62%) от болните, хипертиреоидни – 8 (15%), с клинично изявен хипотиреоидизъм – 2 (4%), със субклиничен хипотиреоидизъм – 10 (19%). В

Abstract

The functional state of the thyroid gland is studied in 53 children and teenagers, aged 6 to 18 years, presenting Hashimoto's thyroiditis. Upon discovering the disease and throughout its 5-year evolution, examinations are performed as follows: ultrasonography and scintigraphy of the thyroid, serum antibody levels (TAT, MAT), thyroid hormones (T_3 , T_4), thyrotropin (TSH) and needle aspiration biopsy (AB). Analysis of the results shows thyroid gland hyperplasia I to III grade, high titer antithyroid antibodies and different serum concentrations of thyroid and thyrotropic hormones. Thirty-three patients (62%) are euthyroid, 8 (15%) – hyperthyroid, 2 (4%) – with clinically expressed hypothyroidism, and 10 (19%) – with subclinical hypothyroidism. At termination of the study, hyperfunction of the gland returns to normal, but in the patients of group three hypothyroidism persists.

края на проучването хиперфункцията на жлезата се нормализира, но при болните от трета група остава траен хипотиреоидизъм. В групата на еутиреоидните пациенти при 28 е установена отново нормална функция, но при останалите 5 е налице субклиничен хипотиреоидизъм. Благоприятна еволюция е намерена при 2 от децата със субклиничен хипотиреоидизъм. При тези деца само след 6-месечно тиреохормонално лечение е постигнато трайно нормализиране на нивото на ТСХ.

Прави се изводът, че в детската възраст функционалното състояние на тиреоидеята при тиреоидита на Хашимото е много разнообразно и с чести флукуации, поради което е необходимо постоянно наблюдение от педиатър-ендокринолог и своевременно лечение при установена дисфункция на жлезата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автоимунен тиреоидит, тиреоидна хиперфункция, тиреоидна хипофункция.

Хроничният лимфоцитарен тиреоидит е органоспецифично автоимунно заболяване, описано за първи път през 1912 г. от Хашимото. Разпространението му възлиза на около 3% от общата популация. Точната честота на това заболяване в детската възраст не е известна поради това, че много често се диагностицира като „ювенилна гуша“. Среща се рядко преди 5-годишна възраст и много често сред подрастващите момичета. Около 1/3 от всички случаи се пада на възрастта между 6 и 14 г. (1). Известно е, че функционалното състояние на тиреоидната жлеза при тиреоидита на Хашимото (ТХ) е различно. Най-често е еутиреоидно, но при част от пациентите функционалните резерви са намалени (субклиничен хипотиреоидизъм). Манифестни прояви на хипотиреоидизъм при откриване на заболяването са намирани в около 30% от възрастните болни, а хипертиреоидизъм (Хашитоксикоза) – в около 5%. В детската възраст преобладават случаите с малка гуша със или без прояви на хипотиреоидизъм. Пет до десет процента от пациентите най-често в пубертетна възраст се представят с тахикардия, нервност и други сим-

In the group of euthyroid patients normal function is regained in 28 cases, while in the remainder (5) subclinical hypothyroidism is present. Two children with subclinical hypothyroidism run a favourable course of evolution. In the latter permanent normalization of TSH level is attained within 6 months of treatment with thyroid hormones.

The inference is reached that in pediatric age the functional state of thyroidea against the background of Hashimoto's thyroiditis is characterized by diversity and frequent fluctuations, and therefore constant monitoring by pediatrician-endocrinologist, as well as undertaking opportune treatment in case of gland dysfunction evidence are mandatory.

KEY WORDS: autoimmune thyroiditis, thyroid hyperfunction, thyroid hypofunction, thyroid hypofunction.

птоми на тиреотоксикозата. Еволюцията на ТХ е също различна. Обикновено жлезата прогресивно атрофира с тенденция за намаляване на функционалните резерви и развитие на придобит хипотиреоидизъм. В други случаи остава стационарна, нараства или претърпява спонтанна ремисия, каквато е наблюдавана в 30% от подрастващите (Delange, 1995). Характерни за заболяването са преходите от едно към друго функционално състояние, настъпващи в продължение на няколко месеца или години (3).

Целта на проучването ни е да се определи функцията на щитовидната жлеза при деца и подрастващи с автоимунен тиреоидит на Хашимото – при откриването и по-късната еволюция на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

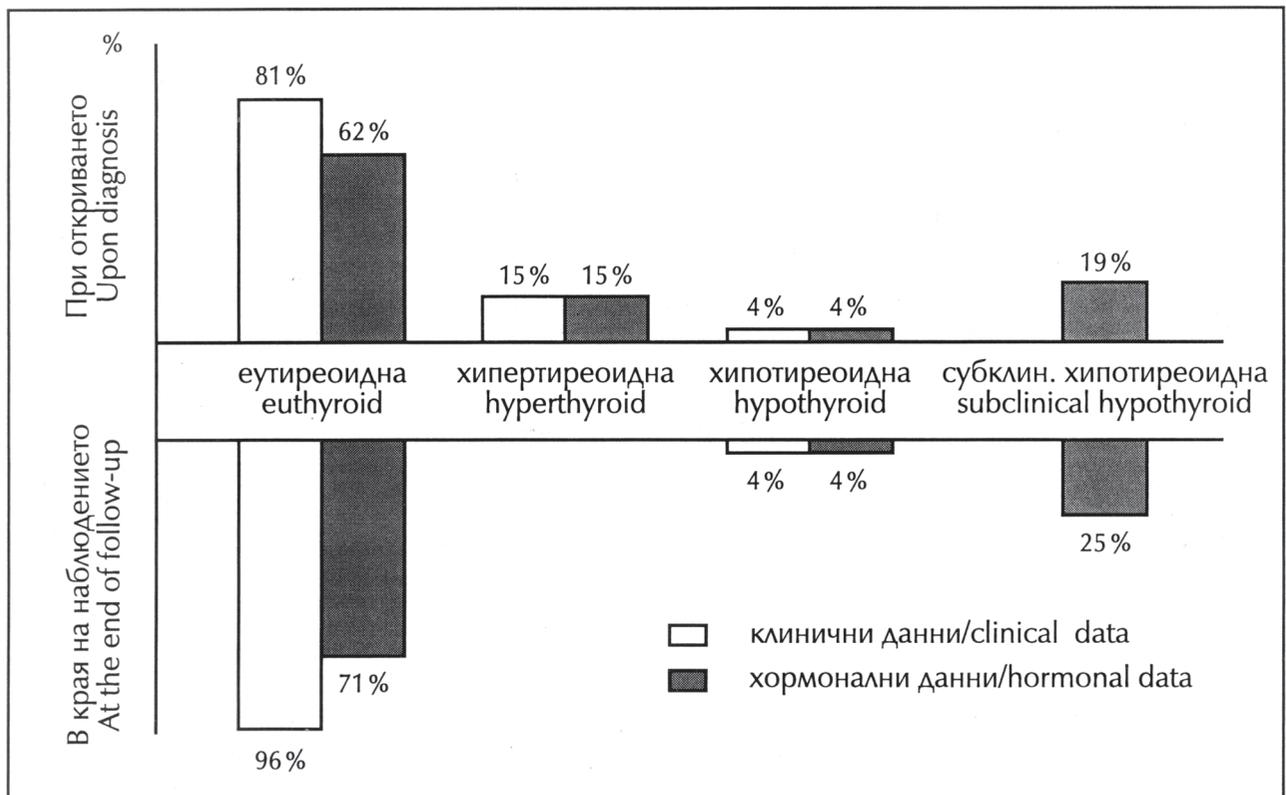
Проучването е извършено при 53 пациенти на възраст от 6 до 18 г. (средно 12 г. 9 мес. ± 2 г. 5 мес.), изследвани амбулаторно и в стационара на Клиниката по детска ендокринология към Висшия медицински институт – Плов-

див. От тях 10 са момчета, а 43 – момичета. Критериите, въз основа на които е поставена диагнозата ТХ, са: 1. Фамилна обремененост с тиреоидна и друга ендокринна патология; 2. Палпация на щитовидната жлеза и регионалните лимфни възли; 3. Сонография с 5 мгхц секторен трансдюсер, изчисляване на тиреоидния обем в ml и сравняване със съответните за възрастта персантили; 4. Серумно ниво на тиреоидните хормони тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3) и на тиреостимулиращия хормон (ТСХ), определяни по радиоимунологичен метод (нормални стойности на T_4 – 58–154 pmol/l, на T_3 – 1,2–3,0 pmol/l, и на ТСХ – 0,3–3,0 mU/l); 5. Титри на тиреоглобулинови (ТАТ) и микрозомални (МАТ) автоантитела, определяни по хемоагутинационен метод с китове Диапро (България), с клинично значими стойности над 1:10; 6. Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) и цитоморфологично изследване с оцветяване по Гимза – извършена при 34 пациенти; 7. Сцинтиграфия с технеций, направена при 8 от децата поради съмнение за нодозна трансформация на струмата.

Наблюдението е извършено в продължение на 5 г. Болните са контролирани клинично и с хормонални изследвания всеки 6 месеца. Ехография е правена един път в годината. Антителата са определяни при поставяне на диагнозата и в края на проучването. Системно субституиращо лечение с Левотироксин (50–150 mg дневно) е провеждано при децата с хипотиреоидизъм. При Хашитоксикоза е прилаган Пропранолол (25–50 mg дневно). При еутиреоидните (II и III степен струма) е включвана тиреохормонална терапия интермитентно 3 месеца в годината (50–100 μ g Левотироксин). Резултатите са обработени статистически по метода на вариационния анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Фамилна обремененост с ендокринни заболявания е установена при 40 от пациентите – тиреопатии при 27, други ендокринни заболявания, предимно диабет, при 6 и полиендокринна патология при 7. Хиперплазията на щито-



Фиг. 1. Функция на щитовидната жлеза при тиреоидит на Хашимото по клинични и хормонални данни
Fig. 1. Thyroid function in Hashimoto's autoimmune thyroiditis based on clinical and hormonal data

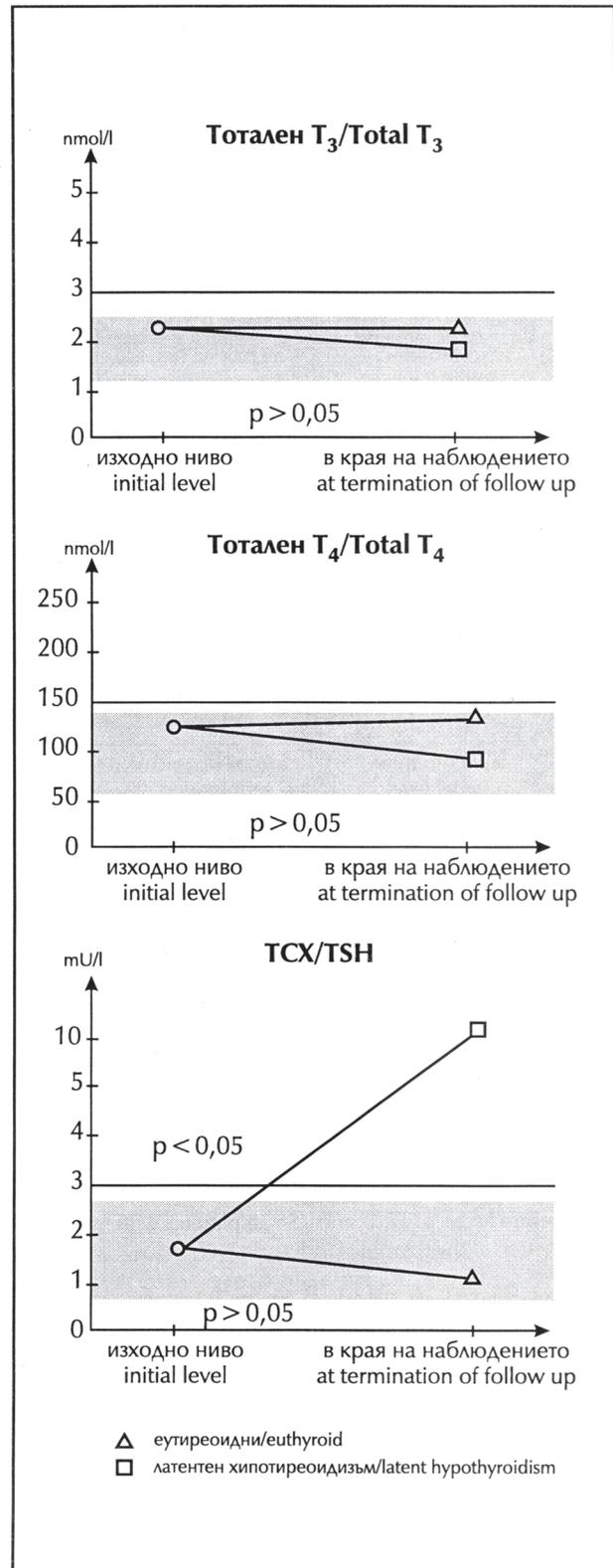
видната жлеза при откриването на заболяването е I-а степен при 2 деца (3,8%), I-б степен при 18 (33,9%), II степен при 30 (56,6%) и III степен при 3 (5,7%). В хода на наблюдението са намалели размерите на жлезата при 29 деца (54,7%), предимно с по-високостепенна струма. По структура жлезата е хомогенна при 8 (13,3%), хетерогенна при 41 (77,4%), с кисти при 3 (5,7%) и с възел при 1 (1,6%). Не е установена зависимост между структурните промени и функционалното състояние на щитовидната жлеза. В края на изследвания период при 2 от децата с хомогенна тиреоидна структура вече е налице хетерогенност на паренхима. Увеличената щитовидна жлеза е предимно с меко еластична до плътно еластична консистенция. Регионалните лимфни възли са увеличени само при 6 от децата (11,3%). От анализа на сцинтиграфиите е потвърдено наличието на солитарен „топъл“ възел в десния лоб при 1 дете, хетерогенен тип натрупване на технеция при 3 и хомогенен тип при останалите 4 случая.

Повишените титри на тиреоидните антитела при откриване на заболяването (x_1 ТАТ = 1:1494 ± 79 и x_1 МАТ = 1:1066 ± 85) не са претърпели промени в края на проучването (x_2 ТАТ = 1:1283 ± 86 и x_2 МАТ = 1:1102 ± 78) – $p > 0,05$.

ТАБ е с цитоморфологични промени, характерни за тиреоидит на Хашимото при 34-те изследвани.

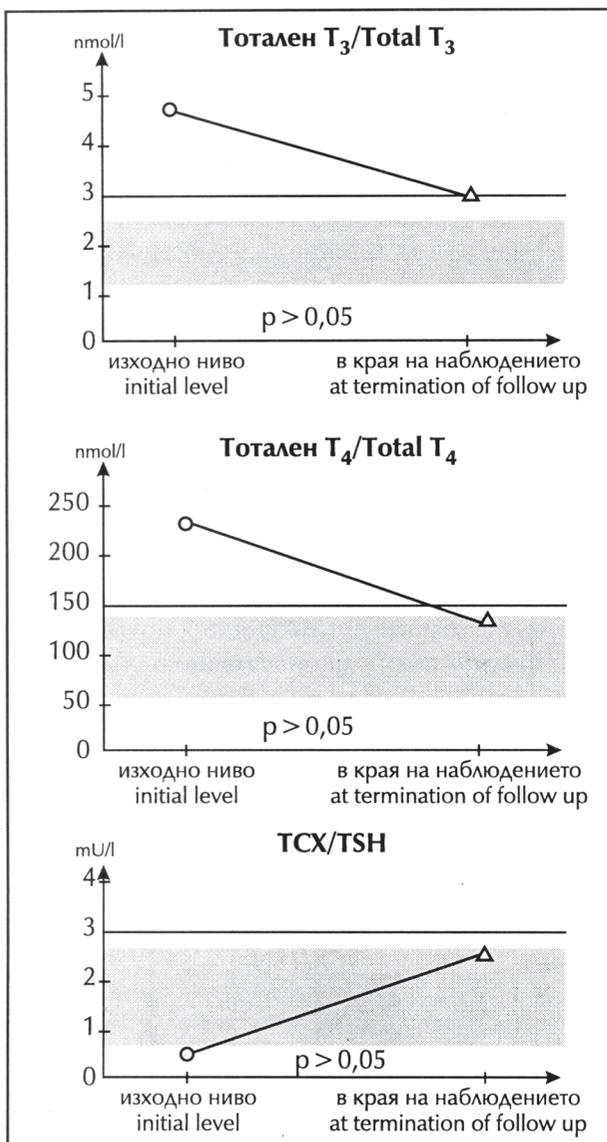
Функцията на щитовидната жлеза при откриването на заболяването е различна (фиг. 1). Клинично тя е определена като еутиреоидна при 43 деца (81%), хипертиреоидна при 8 (15%) и хипотиреоидна при 2 (4%). В края на проучването в резултат на проведеното лечение клинично еутиреоидни са 51 пациенти (96%) и хипотиреоидни – 2 (4%). Хормоналните изследвания обаче посочват, че при диагностицирането на заболяването еутиреоидни са 33 (62%), хипертиреоидни – 8 (15%), хипотиреоидни – 2 (4%), и със субклиничен хипотиреоидизъм – 10 деца (19%). В края на наблюдението еутиреоидни са 38 (71%), хипотиреоидни – 2 (4%), и със субклиничен хипотиреоидизъм – 13 (25%).

Еутиреоидните деца в началото на наблюдението са със средно ниво (x_1) на $T_3 = 2,33 \pm 0,55$ nmol/l, $T_4 = 131,28 \pm 24,90$ nmol/l и



Фиг. 2. Серумни нива на T_3 , T_4 и ТСХ при пациенти с еутиреоидна функция на щитовидната жлеза

Fig. 2. Serum levels of T_3 , T_4 and TSH in patients with euthyroid function of the thyroid gland



Фиг. 3. Серумни нива на T₃, T₄ и TCX при пациенти с хипертиреоидна функция на щитовидната жлеза

Fig. 3 Serum levels of T₃, T₄ and TCX in patients with hyperthyroid function of the thyroid gland

TCX = 1,95 ± 0,56 mU/l. В края на наблюдението еутиреоидната функция е запазена при 28 деца (53%), а при останалите 5 вече е установен субклиничен хипотиреозидизъм с x₂ TCX = 11 ± 2,68 mU/l (p < 0,05) (фиг. 2). Две от петте деца са били без лечение. При тях са увеличени концентрациите на TCX на втората, респективно на четвъртата година. При другите 3 деца е провеждана интермитентно тиреохормонална терапия. Въпреки това серумните нива на TCX са повишени още на втората година от наблюдението.

Хипертиреоидна е функцията при 8 от болните (15%) при откриването на заболяването с x₁ T₃ = 4,76 ± 0,6 nmol/l, x₁ T₄ = 238 ± 41 nmol/l и x₁ TCX = 0,16 ± 0,01 nmol/l. Диагнозата тиреозидит на Хашимото при тези деца е потвърдена при всички и от резултатите от ТАБ. След приложеното лечение с пропранолол и витамини показателите се нормализират до края на първата година. Само при едно момиче е постигната ремисия след 18 месеца и след включване на лечение с метизол. В края на наблюдението показателите при тази група са в границите на нормата – x₂ T₃ = 3,01 ± 1,18 nmol/l, x₂ T₄ = 152 ± 65 nmol/l и x₂ TCX = 2,78 ± 0,10 mU/l (p < 0,05) (фиг. 3).

С понижена тиреоидна функция в началото на проучването и с клинични прояви на хипотиреозидизъм са 2 болни (4%) – x₁ T₃ = 1,20 ± 0,02 nmol/l, x₁ T₄ = 52,5 ± 17,5 nmol/l и x₁ TCX = 21,35 ± 7,45 mU/l. След системно субституиращо лечение болните са в компенсирано еутиреоидно състояние, потвърдено и от хормоналните изследвания – x₂ T₃ = 2,55 ± 0,24 nmol/l, x₂ T₄ = 116 ± 4,0 nmol/l и x₂ TCX = 3,0 ± 0,10 mU/l (p < 0,05) (фиг. 4).

При 10 (19%) клинично еутиреоидни пациенти са намерени високи серумни нива на TCX с нормални T₃ и T₄ още при откриване на заболяването (субклиничен хипотиреозидизъм) – x₁ T₃ = 2,77 ± 0,49 nmol/l, x₁ T₄ = 110 ± 15,6 nmol/l и x₁ TCX = 8,24 ± 1,94 mU/l. Започнато е системно лечение с L Тироксин. В хода на наблюдението са правени опити за прекъсване на хормонотерапията под хормонален контрол. При 2 от децата е постигнато трайно нормализиране на TCX след едногодишно лечение. При останалите 8 деца хормоналните изследвания показват необходимост от постоянна хормонална субституция. В края на проучването броят на децата с латентен хипотиреозидизъм е 13 поради отпадане на двете оздравели деца и присъединяването на петте еутиреоидни, които по-късно са изяви-ли субклиничен хипотиреозидизъм.

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на резултатите посочва намаление на тиреоидната хиперплазия при 29 от наблюдаваните пациенти (54,7%). Това са предим-

но случаите, лекувани във връзка с клинично и хормонално установен хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм и по-високостепенни еутиреоидни струми. Счита се, че при хипертрофичната форма на ТХ е възможно намаляване на тиреоидния обем посредством прилагане на тиреоидни хормони. Приемат се следните механизми на въздействие на L Тироксина – потискане на тиреотропната хипофизарна секреция, модулиращ ефект на медикамента върху тиреоидната аутоимунна експресия или съчетание на двата ефекта (2, 8).

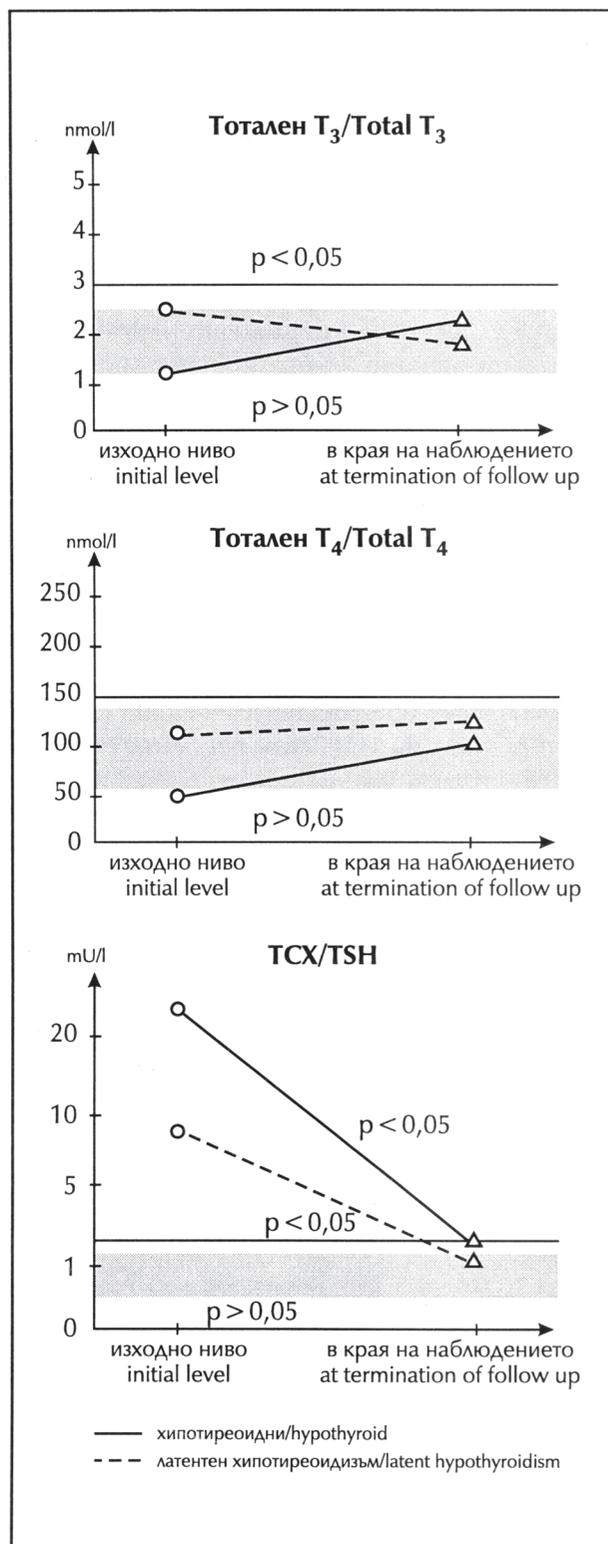
Сцинтиграфското изследване е направено при малък брой болни, тъй като то не допринася съществено за поставяне на клиничната диагноза болест на Хашимото в детската възраст, освен в случаите на съмнение за нодозна или малигнена трансформация (5). Потвърждаването на диагнозата е продукт на цитоморфологично изследване, направено при 34 от наблюдаваните пациенти.

Голяма диагностична стойност при ТХ имат високите титри на ТАТ, а в детската възраст – повече на МАТ (10, 7). Антителата са с висока изходна концентрация при всички наши болни. В хода на заболяването е възможно антителата да се негативират, което съответства на настъпилата имунна ремисия. По-късно те отново могат да се позитивират. При нашите болни в края на проучвания период титрите са с несъществени различия спрямо изходните им нива.

Хормоналните изследвания в различните фази на заболяването посочват много разнообразна функционална активност на щитовидната жлеза. Поради това ТХ може да имитира всички тиреоидни заболявания и да се назове „хамелеон“ в тиреоидната патология (3, 4).

Преобладаващата част от нашите пациенти са с нормална функция на щитовидната жлеза – 33 (62%). След 5-годишен период на наблюдение при 5 от тях (15%), независимо от провежданото лечение на 2 от тези деца, се появяват данни за субклиничен хипотиреозидизъм. A. Sato et al. след 10-годишно наблюдение на 74 еутиреоидни възрастни пациенти с ТХ установяват симптоми на хипертиреозидизъм у 16,2%, еутиреоидни остават 66,2%, но 27% са вече с хипотиреозидизъм (9).

Осемте наблюдавани от нас пациенти с



Фиг. 4. Серумни нива на T₃, T₄ и ТСХ при пациенти с хипотиреоидна функция на щитовидната жлеза и с латентен хипотиреоидизъм

Fig. 4. Serum levels of T₃, T₄ and TSH in patients with hypothyroid function of the thyroid gland and latent hypothyroidism

изявена Хашитоксикоза са в пълна ремисия с нормални показатели в края на наблюдението.

Тиреоидитът на Хашимото е най-честата причина за манифестния хипотиреоидизъм, който изисква дълготрайно заместително лечение с L Тироксин. Съобщават се случаи на нормализиране тиреоидната функция след едногодишно тиреохормонално лечение, поради което се стига до извода, че хипотиреоидизмът, причинен от ТХ, невинаги е перманентен (6).

При нашите 2 деца с хипотиреоидизъм не бе наблюдавана динамика във функцията на щитовидната жлеза. Благоприятна еволюция обаче е установена при 2 от 10-те деца със субклиничен хипотиреоидизъм, при които след 6-месечно лечение с L Тироксин е постигнато трайно нормализиране на серумните нива на ТСХ. Субклиничният хипотиреоидизъм е относително чест при пациенти с ТХ, без клинична симптоматика. Според M. J. Surks et al. субклиничният хипотиреоидизъм предшества клиничната изява на хипотиреоидизма (11). Тези пациенти развиват клинично изявен хипотиреоидизъм в 20 до 50% за период от 4 до 8 г. При останалите 8 деца от групата със субклиничен хипотиреоидизъм след спиране на тиреохормоналната терапия отново са намирани високи концентрации на ТСХ без

клинични данни за хипотиреоидизъм и с нормални нива на T_3 и T_4 . Вероятно по-продължителният период на наблюдение би потвърдил посочената в литературата неблагоприятна еволюция на функцията на щитовидната жлеза при латентния хипотиреоидизъм и в детската възраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Функцията на щитовидната жлеза у децата и подрастващите с ТХ е много различна в отделните фази на заболяването, поради което те трябва да бъдат наблюдавани от педиатър-ендокринолог.

2. Преобладава еутиреоидната функция, следвана от случаите на субклиничен хипотиреоидизъм.

3. В еволюция се установява както нормализиране, така и влошаване на тиреохормоналните показатели, преминаване от субклиничен хипотиреоидизъм към еутиреоидна функция и от еутиреоидизъм към субклиничен хипотиреоидизъм, т. е. тенденция към хипофункция на щитовидната жлеза.

4. Провежданото тиреохормонално лечение не оказва влияние върху динамиката на тиреоидната функция при ТХ при децата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Караханян, Е. Заболявания на щитовидната жлеза. Физиология и патология на щитовидната жлеза в детската възраст. Полиграфия, Пловдив, 1995, 108–109.
2. Коева, А., К. Христозов. Лечение на тиреоидита на Хашимото с левотирокс. *Ендокринология*, 1996, 1, 28–32.
3. Лозанов, Б. Клинична ендокринология. София, 1993, 132–134.
4. Океанова, Т. и кол. Клинически „маски“ зоба Хашимото (въпроси за диагностика). *Проблеми ендокринологии*, 1990, 11–16.
5. Alos, N. et al. Thyroid Scintigraphy in Children and Adolescents with Hashimoto's Disease. *J. Ped.*, 127, 1996, 6, 951–957.
6. Contois, R., L. Faucher, L. Lafleche. Outcome of Hypothyroidism Caused by Hashimoto's Thyroiditis. *Archives of Internal Medicine*, 155, 1995, 13, 1404–1408.
7. Nordyke, R. A., F. I. Jr Gilbert, L. A. Miyamoto. The Superiority of Antimicrosomal over Antithyroglobulin Antibodies for Detecting Hashimoto's Thyroiditis. *Archives of Internal Medicine*, 153, 1993, 7, 862–865.
8. Rieu, M., A. Ricard, M. Rosilio et al. Effects of Thyroid Status on Thyroid Autoimmunity Expression in Euthyroid and Hypothyroid Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 40, 1994, 4, 529–535.

9. Sato, A., T. Aizawa, Y. Koizumi et al. Ten-years Follow Up Study of Thyroid Function in Euthyroid Patients with Simple Goiter of Hashimoto's Thyroiditis. *Internal Medicine*, 34, 1995, 5, 371–375.

10. Senda, Y., M. Nishibu, K. Kawai et al. Estimation of Anti-thyroid Peroxidase Autoantibody (TPOAb) and Anti-thyroglobulin Autoantibody (TgAb) in Patients with Various Thyroid Disease – Comparison between Histopathological Finding and Serological Results in Patients with Hashimoto's Thyroiditis (Japanese). *Rinsho Byori – Japanese Journal of Clinical Pathology*, 43, 1995, 12, 1243–1250.

11. Surks, M. I., E. Ocampo. Subclinical Thyroid Disease. *Am. J. Med.*, 100, 1996, 2, 217–233.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Е. Караханян
Катедра по педиатрия
Медицински университет
бул. „В.Априлов“ 15А, Пловдив 4002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

E. Karahanian
Department of Pediatrics
Medical University
15-A, V. Aprilov Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

Синдром на нечувствителност към андрогените – по повод на собствен случай

Ф. Куманов, А. Томова, П. Каранова, О. Бранков*

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

*НИСМП „Н. И. Пирогов“

Androgen Insensitivity Syndrome – Review of the Literature and Report of a Case

Ph. Kumanov, A. Tomova, P. Karanova, O. Brancov*

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

*Emergency Medicine Institute „Pirogov“

Резюме

Описва се и се обсъжда рядко наблюдаван в клиничната практика случай на синдром на нечувствителност към андрогените (AIS) – момиче на 16 г. с първична аменорея, мъжки кариотип (46,XY) и хистоморфологично доказана тестикуларна тъкан без клетки на сперматогенезата.

В хода на изследването нечувствителността към андрогените бе потвърдена чрез парадоксалната реакция на свързващия половите хормони глобулин (SHBG) след двукратно прилагане на депо-тестостерон. Особеностите в протичането, анализът на цитогенетичните и хистологичните данни разширяват познанието за този синдром.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: андрогенен рецептор, нечувствителност към андрогените, тестостерон, свързващ половите хормони глобулин.

Abstract

A case of androgen insensitivity syndrome (AIS), rarely met with in clinical practice, is described and comprehensively discussed. It concerns a 16-year-old girl presenting primary amenorrhea, a blind ending vagina, male karyotype (46,XY) and histologically documented bilateral testicular tissue, lacking spermatogenic cells. In the course of study, androgen insensitivity is confirmed by paradoxical reaction of the sex hormone binding globulin (SHBG), following repeated (two-fold) depot-testosterone administration (x 250 mg Sustanon within 20 days).

The specificity of clinical course and analysis of the cytogenetic and histological data contribute to gain better understanding of the syndrome.

KEY WORDS: androgen receptor, androgen insensitivity, testosterone, sex hormone binding globulin.

Нечувствителност към андрогените се среща рядко. Синдромът е описан за първи път през 1953 г. от J. M. Morris под термина тестикуларно феминизиране (10). Открива се у едно на 20 000 до 60 000 живородени с генетичен мъжки пол (7). Заболяването се унаследява X-рецесивно свързано. Резистентността към андрогените е генетично детерминирана и се дължи на нарушения в андрогенния рецептор или в след-рецепторните процеси. Генът за рецепторния протеин се намира в X-хромозомата, по-точно в q11–12 (7, 13). Днес са описани близо 250 молекулярни нарушения, които обуславят и хетерогенността на синдрома. При засягане на екзоните 4, 5, 6, 7, 8 е невъзможно свързването на андрогените с рецептора (рецептор отрицателни случаи). При мутации в екзон 3 свързването е възможно, но е засегнат доменът, присъединяващ ДНК (рецептор положителни болни) (13). Съвсем наскоро бе съобщено за нова, неизвестна досега делеция на екзон 1, предизвикваща пълна нечувствителност към андрогените (14). В резултат на тези генетично обусловени отклонения мъжките полови хормони, които са в достатъчно количество, не могат да въздействат пълноценно върху прицелните тъкани. Болните със синдрома на нечувствителност към андрогените имат кариотип 46, XY и са с нормално диференцирани тестиси. Фенотипът на някои индивиди е напълно женски, а други са вирилизирани до известна степен. Това дава основание за обособяване в практиката на пълна и частични форми.

Производството на тестостерон и естрадиол от тестисите се засилва през пубертета под влияние на повишеното ниво на лутеинизиращия хормон (ЛХ). Секретиранияте и образуванияте в периферията естрогени водят до развитие на костна и мускулна система, както и на разпределение на мастната тъкан от женски тип. При андрогенна нечувствителност вторичните полови признаци у засегнатите са също от женски тип.

Наскоро ни се удаде възможност за подробно изследване на болна с такъв синдром.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

А. Г. А. – на 16 г. (ИЗ № 2059 и 2916/1998 г.), родена от втора, нормално протекла

бременност с ръст 51 cm и тегло 3150 g, с женски външни полови органи. Детето се развивало нормално, възпитавано е от родителите като момиче. Никакво съмнение за интерсексуалност не е възникнало. От ранна детска възраст в двете слабинни гънки се опипвали подутини, които нараснали през последните месеци до размерите на орех, болезнени при опипване. При ехографско изследване на тези образувания се установяват структури, съответно с размери 40 и 33 mm – некапсулирани, даващи ехографски образ на тестиси. Проведената биопсия доказва тестикуларна тъкан, поради което болната е насочена към Клиничния център по ендокринология и геронтология за уточняване на състоянието. Менархе не е настъпило. Фамилната анамнеза е необременена – бездетни в рода няма.

При прегледа се установи женски фенотип с добре развити млечни жлези (IV–V степен по Tanner), с бледи ареоли без галакторея. Момичето бе с ръст 168 cm и тегло 51,5 kg. По лицето, крайниците и в аксилите липсваше окосмяване, пубисното бе оскъдно и нежно. В двата ингвинални канала се палпираха формации с размери 3/3 cm с плътна консистенция, слабо подвижни, без данни за възпалителни промени във и около тях.

При гинекологичния преглед се установи нормално развити малки и големи устни, както и клитор с обичайните за възрастта общ вид и размери. Дълбочината на влагалището бе 4 cm. При ехографията на малкия таз не се визуализираха матка и яйчници.

Рентгенографски се определи костна възраст, отговаряща на календарната.

При хормоналния анализ се установи повишено серумно ниво на ЛХ, докато концентрацията на фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) бе нормална. Серумното ниво на тестостерона се оказа високо дори за мъже, а естрадиолът в кръвта бе както при жени с нормален менструален цикъл. Изследваните тиреоидни хормони са в нормални стойности. Серумните нива на ЛХ и ФСХ се определиха с готови търговски китове на фирмата „Вук-Sangtec Diagnostica“ по имунорадиометричен метод, а нивата на тестостерона и естрадиола – с реактиви на фирмата „Orion Diagnostica“ чрез радиоимунологичен анализ. Определи се и нивото на

свързващия половите хормони глобулин – преди и след двукратно инжектиране на depot testosterone (Sustanon 250) чрез флуороимунOMETРИЧЕН МЕТОД (Delfia) на фирмата „Pharmacia–LKB“. Резултатите от хормоналните изследвания са представени в таблица 1.

Цитогенетичният анализ бе извършен в две различни лаборатории – в едната бе изследвана периферна кръв (лимфоцити), в другата – кожна проба. Двата резултата показаха мъжки кариотип 46,XY.

Предприе се оперативно отваряне на херниалните сакове и отстраняване на гонадите. При хистологичното изследване се установи: тестикуларна тъкан със запазена капсула, с лека фиброза и хиалинизация. Под капсулата (tunica albuginea) семенните каналчета са в няколко разновидности:

1. Семенни каналчета със запазена форма и големина с умерено задебелена базална мембрана, тапицирани със Сертолиевы клетки, които са с малки хиперхромни ядра и светла вакуолизирана цитоплазма. Между тези клетки и в лумена на каналчетата не се откриват елементи от сперматогенезата.

2. Семенни каналчета с намалени размери, атрофични, със силно задебелена базална мембрана, която е импрегнирана от мукополизахаридни комплекси и с частична хиалиноза. Тези каналчета съдържат атрофични Сертолиевы клетки, с малки ядра и гранулирана цитоплазма. Не се установяват клетки от сперматогене-

зата. В отделни каналчета се откриват Сертолиевы клетки, които се намират в усилена пролиферативна реакция, изпълват сравнително малки по размери каналчета и създават впечатление, че се касае за „жлезистоподобни“ формации. Тези каналчета имат силно задебелена базална мембрана. При изследване на интерстициалните пространства между семенните каналчета се откриват групи от Лайдиговы клетки, които са подчертано оксифилни и оточни. В отделни полета на тестикуларната тъкан се забелязват хиалинизираны каналчета с атрофични Сертолиевы клетки. Около тях интерстициалната фиброза и хиалиноза е значително по-силно изразена (фиг. 1, 2, 3).

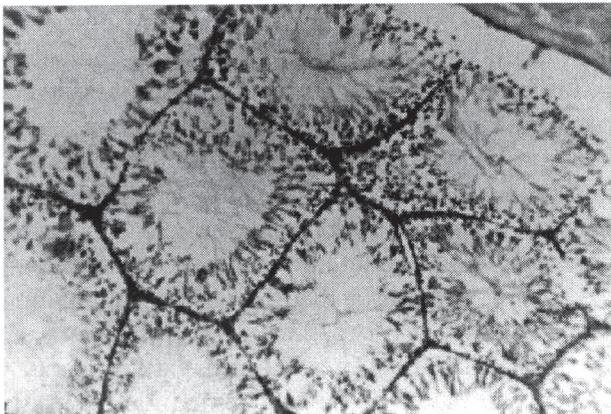
Болната се изписа в добро общо състояние, с назначено лечение с естрогени и прогестерон (Femoston) по стандартна схема.

ОБСЪЖДАНЕ

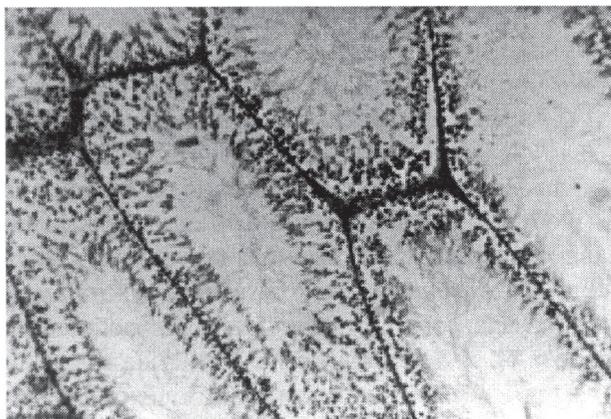
Повод за диагностициране на синдрома на нечувствителност към андрогените в представения случай е откриването на тестиси в ингвиналните херниални сакове и първичната аменорея. Диагнозата бе поставена въз основа на фенотипа, мъжкия кариотип 46,XY, хистологичния анализ на материал от гонадите и хормоналното съчетание – повишени нива на ЛХ и тестостерона. Резултатите, получени при описвания случай, напълно съвпадат с известните от литературата клинични, генетични и хормонални отличителни черти на синдрома (6, 7, 13, 14). Бол-

Табл. 1. Серумни нива на хормоните при болна със синдром на нечувствителност към андрогените
Table 1. Serum hormonal levels in patient with AIS

Хормони Hormones	Болна Patient	Норми за мъже Normal range for males	Норми за жени Normal range for females
ЛХ/LH (IU/l)	17,2	1–8	4–12
ФСХ/FSH (IU/l)	3,8	2–10	4–12
Тестостерон/Testosterone (nmol/l)	50	8,2–34,6	0,3–3
Естрадиол/Estradiol (pmol/l)	261	20–228	37–285
Свързващ половите хормони глобулин/SHBG (nmol/l)		10–70	25–120
изходен/initial	48		
след прилагане на тестостерон/ after testosterone application	71		
ДХЕА-С/DHEA-S (μmol/l)	8,3	2–17	0,5–11,6
Пролактин/Prolactin (mIU/l)	328	до/to 350	30–470



Фиг. 1. Семенни каналчета с умерена атрофия (Хематоксилин-Еозин оцветяване, увел. 124)
Fig. 1. Seminiferous tubules with moderate atrophy (Hematoxylin-Eosin staining, 124X)



Фиг. 2. Семенни каналчета със Сертолиевы клетки, липса на сперматогенеза (диференцирани форми), огнища на интерстециална хиалиноза на базалната мембрана (Хематоксилин-Еозин оцветяване, увел. 124)
Fig. 2. Seminiferous tubules with Sertoli cells, no spermatogenesis, focal interstitial hyalinosis of the basal membranes (Hematoxylin-Eosin staining, 124X)



Фиг. 3. Атрофични семенни каналчета, хиалиноза на базалните мембрани, единични Лайдиговы клетки (Хематоксилин-Еозин оцветяване, увел. 124)
Fig. 3. Atrophic seminiferous tubules with hyalinosis of the basal membranes, single Leydig cells (Hematoxylin-Eosin staining, 124X)

ната А. Г. А. има известно окосмяване. Ето защо тя отговаря на 6-а степен по съвременната класификация на нечувствителността към андрогените (13). Тази разновидност се намира на прехода между частичните и пълната форма (7-а степен) на синдрома на нечувствителност към андрогените. На практика 6-а и 7-а степен не могат да се различат преди пубертета (13).

Поради нечувствителност на хипоталамуса и хипофизата към андрогените секрецията на ЛХ се увеличава през пубертета и в резултат на това в тестисите се засилва продукцията на тестостерон и естрадиол. По правило, макар и не във всички случаи, след пубертета у болните с резистентност към андрогените и с тестиси *in situ* серумната концентрация на ЛХ е повишена, нивото на ФСХ е нормално или също повишено, а тестостеронът е със стойности, характерни за здравите мъже (7). Концентрацията на естрадиола в серума на болните е както във фоликулиновата фаза на нормалния менструален цикъл у жените. Въпреки това женският полов хормон не е в състояние да упражни отрицателна обратна връзка върху ЛХ в необходимата степен.

Тестостеронът се свързва със SHBG, хетеродимерен глюкопротеин. Същият се отделя от черния дроб. Нивото на SHBG в кръвообращението се повишава от естрогените и тироксина, а се потиска при затлъстяване и от излишък на глюкокортикоиди и андрогени (8). В подкрепа на диагнозата нечувствителност към андрогените бе парадоксалното повишение на SHBG след мускулно инжектиране на тестостерон-депо. Понижението на глобулина при този тест е надежден показател за нормалната чувствителност към андрогените (7). Стойностите на дехидроепиандростеронсулфата (ДХЕА-С) и на кортизола са нормални, което е характерно за описаното заболяване (7).

При ехографското изследване, както и при оперативната интервенция не се откриха Мюлерови производни (матка и маточни тръби). Този факт потвърждава диагнозата, тъй като при резистентност към андрогените антимиюлеровият хормон се отделя нормално от Сертолиевите клетки. Той е глюкопротеин и действието му за обратното развитие на Мюлеровите канали не е нарушено (7, 10). Липсата на епидидими и dis-

tus deferens, доказана макро- и микроскопски, подкрепя диагнозата.

В диференциално-диагностично отношение би могло да се обсъжда чистата гонадна дисгенезия с кариотип 46,XY (синдром на Swyer), при която обаче има матка, макар и хипопластична, а вторичните полови белези са слабо изразени. При този синдром Мюлеровите производни не закръняват, тъй като от дисгенетичния тестис не се отделя антимюлеров хормон (7). Сходна е клиничната картина при болни с мутации на гена, засягащи трансмембрания домен на рецептора за LH в Лайдиговите клетки (9). Фенотипът е женски, но кариотипът е 46,XY. При тях се установява неразвито влагалище, а матка и маточни тръби липсват. Базалното ниво на LH е повишено, а концентрация на ФСХ е нормална. Серумното ниво на тестостерона – базално и след стимулация с човешки хорионгонадотропин, е понижено (9). Изключи се възможността за истински хермафродитизъм, защото не се установи едновременно функционираща яйчникова и тестикуларна тъкан.

Рискът от развитие на тумори в тестисите е висок, но не до такава степен, както при гонадната дисгенезия с кариотип 46,XY (7, 12). С годините се увеличава опасността от злокачествено израждане на тестикуларната тъкан. Ето защо болната, очевидно преминала през пубертета, бе насочена за гонадектомия. След кастрацията обикновено настъпва регресия на млечните жлези, атрофия на влагалищната лигавица и вазомоторни прояви, което наложи включването на женски полови хормони по схема.

Описаният случай представлява мъжки псевдохермафродитизъм, настъпил в резултат на нечувствителност към андрогените. Има съчетание на мъжки кариотип с женски фенотип. По наши данни до 1999 г. в българската медицинска литература са описани 22 болни с този синдром (1, 2, 3, 4, 5, 6). От детайлното проучване се вижда, че при част от пациентите липсва хистологична находка от гонадите, а хормоналната констелация не е показателна. Други условно са поставени в тази група. Наблюдавани са и непълни форми на синдрома – с наличие на епидим, ductus deferens и сперматогенеза в тестисите. При анализа на 9 собствени случая М. Сираков и сътр. проявяват достойна за уваже-

ние самокритичност и както самите отбелязват, поради липсата на достатъчно клинична, хормонална и хистологична информация те не са в състояние да отдиференцират синдрома на андрогенна нечувствителност от някои форми на гонадна дисгенезия при част от наблюдаваните болни (6). Не всички автори обаче са така задълбочени и взискателни към получените данни от изследването на болните. Някои се осланят само на противоречието между женския фенотип и мъжкия кариотип или пък разчитат на хистологичния анализ на биопсичен материал от гонадите. Ето защо много от случаите на синдрома на андрогенна нечувствителност в родната книжина са неубедителни. Сериозно съмнение в правилността на поставената диагноза предизвиква описанието на М. Михова и сътр. (4). Хистологичното изследване е показало „нагънат дуктус, епидим“, с помощта на ултразвук е установена „хипопластична матка“. Посочените данни противоречат на приетата диагноза синдром на пълна тестикуларна феминизация. И двата случая на П. Делев и С. Панчева са били с нисък за здрави мъже тестостерон (1). При втория ниво на ФСХ е много високо (56,2 mIU/ml). Авторите са категорични в твърдението си, че се отнася за синдрома на тестикуларна феминизация и не обсъждат никаква друга възможност – например несиметрична гонадна дисгенезия при втория от описаните болни (1). Броят на обхванатите от А. Малеева (3) интерсексуални индивиди е внушителен за страна като нашата, но описанието повдига редица въпроси и дава основание за спорове, поради това че те не са изследвани всестранно и анализът им е непълноценен.

За първи път в България се представя случай на нечувствителност към андрогените с пълен хормонален анализ, включително е изследван SHBG – изходно и след инжектиране на депо-тестостерон, което е надежден показател за тъканната андрогенна чувствителност. Синдромът на резистентност към андрогените се среща изключително рядко и всеки наблюдаван пациент обогатява познанията за клиничната картина и диагностичния процес.

Ранното поставяне на диагнозата има значение както с оглед нарастващата с възрастта опасност от злокачествено израждане на гонадите, така и от психосоциална гледна точка.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Делев, П., Св. Панчева. Синдром на тестикуларна феминизация (синдром на Morris). *Акушерство и гинекология*, 37, 1998, 2, 55–57.
2. Коларов, Г., Б. Налбански, М. Сираков. Синдром на тестикуларна феминизация. *Акушерство и гинекология*, 34, 1995, 3, 58–60.
3. Малеева, А. Хормонални аспекти на ендокринния стерилитет. Медицина и физкултура, София, 1981, 183.
4. Михова, М., К. Думанов, Г. Трифонов. Към синдрома на тестикуларна феминизация. *Спешна медицина*, 1994, 2, 34–37.
5. Недкова, В., К. Ковачева, С. Танчев, Н. Тоцев, М. Симеонова. Синдром на тестикуларна феминизация, съчетан с дисеминирана хемангиоматоза. *Акушерство и гинекология*, 35, 1996, 4, 35–37.
6. Сираков, М., Г. Коларов, Л. Велтова, Б. Налбански. Към синдрома на тестикуларната феминизация – с принос от 9 случая. *Акушерство и гинекология*, 36, 1997, 2, 22–24.
7. Forest, M. G. Diagnosis and Treatment of Disorders of Sexual Development. In: *Endocrinology*, third edition, vol. 2 (Eds. L. J. De Groot, M. Besser, H. G. Burger, J. L. Jameson, D. L. Loriaux, J. C. Marshall, W. D. Odell, J. T. Potts, A. N. Rubinstein). W. B. Saunders, Philadelphia etc, 1995, 1901–1938.
8. Handelsman, D. J. Testosterone and Other Androgens: Physiology, Pharmacology and Therapeutic Use. In: *Endocrinology*, third edition, vol. 3 (Eds. L. J. De Groot, M. Besser, H. G. Burger, J. L. Jameson, D. L. Loriaux, J. C. Marshall, W. D. Odell, J. T. Potts, A. N. Rubinstein). W. B. Saunders, Philadelphia etc, 1995, 2351–2362.
9. Layman, L. C. Mutations in Human Gonadotropin Genes and Their Physiologic Significance in Puberty and Reproduction. *Fertil. Steril.*, 71, 1999, 2, 201–218.
10. Morris, J. M. The Syndrome of Testicular Feminization in Male Pseudohermaphrodites. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 65, 1953, 1192–1211.
11. Morris, J. M., V. B. Mahesh. Further Observations on the Syndrome „Testicular Feminization“. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 87, 1963, 731–748.
12. Nieschlag, E., H. M. Behre (Hrsg). *Andrologie*. Springer, Berlin etc, 1996, 465 S.
13. Quigley, C. A. The Androgen Receptor: Physiology and Pathophysiology. In: *Testosterone Action Deficiency Substitution*, 2nd edition. (Eds. E. Nieschlag, H. M. Behre). Springer, Berlin etc, 1998, 33–106.
14. Thiele, B., W. Weidemann, D. Schnabel, G. Romalo, H. Schweikert, K. Spindler. Complete Androgen Insensitivity Caused by a New Frameshift Deletion of Two Base Pairs in Exon 1 of the Human Androgen Receptor Gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 1999, 5, 1751–1753.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

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

20 октомври – Международен ден за профилактика на йод-дефицитните заболявания

Йод-дефицитните заболявания (ЙДЗ) са световен медико-социален проблем. Около 1,5 милиарда (30%) от жителите на нашата планета живеят в геоecологични райони с ниско йодно съдържание, от тях над 600 милиона (12%) са с доказана ендемична гуша и 11 милиона (около 2%) с ендемичен кретенизъм. Най-застрашените, рискови групи са децата, бременните и лактиращите жени, при които морбидитетът достига и дори надхвърля 30%. По данни на СЗО около 100 000 деца годишно се раждат с различни форми на ендемичен кретенизъм, като броят на лицата с по-ниски степени на изоставане в психоинтелектуалното и физическото развитие е значително по-голям. В глобален мащаб йодният дефицит се счита за главна причина, обуславяща непълноценно развитие на големи популации. Засегнати са всички континенти, особено развиващите се страни в Азия, Африка и Южна Америка.

В определена степен йодният дефицит е проблем и за повечето европейски страни, в т. ч. за България, която е част от Балканския ендемичен регион. В рискови условия са около 3,5-4 милиона души, населяващи селищата в планинските и полупланинските райони на нашата страна – около 1/3 от територията ѝ. Въведената у нас йодна профилактика снизи през последните десетилетия болестността от ендемична гушавост, като промени благоприятно структурата на ендемията, ликвидира йод-индуцирания кретенизъм, както и високостепенните нодозни форми на гушавост. Актуализираната през последните 5 години Национална стратегия за контрол на ЙДЗ, която е съобразена със съвременните международни изисквания, очертава още по-ясно тенденцията за окончателно решаване на проблема, залегнал като един от основните приоритети на световните здравни организации. Ще бъдат необходими постоянни грижи и кон-

трол за поддържане на постигнатите резултати, доколкото геологичните и природните условия в нашия регион са една непроменена във времето даденост. Именно затова Международният ден за профилактика на йод-дефицитните заболявания ще остане непреходен в Календара на международните и българските институции, имащи пряко отношение към този социално-значим здравен проблем.

Проф. д-р Б. Лозанов
председател на Експертния съвет за ЙДЗ
към Министерството на здравеопазването

Съобщение

VI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

(с международно участие)

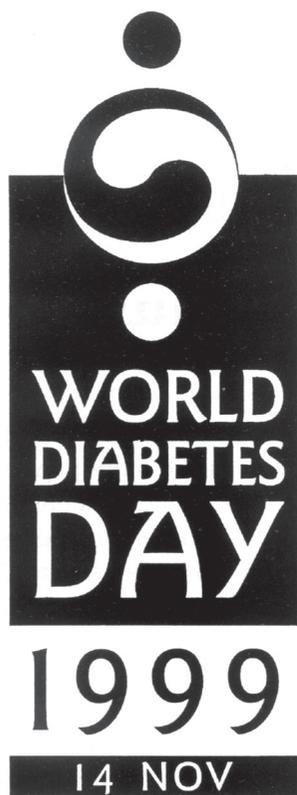
София, 4–6 октомври 2000 г.

Организатор: Българско дружество по ендокринология

Научна проблематика: физиология и патология на хормоналната секреция, диагностика на ендокринните заболявания, аутоимунна ендокринна патология, новости в етиологията и лечението на ендокринните заболявания, ендокринни тумори, йод-дефицитни заболявания, метаболитен синдром, профилактика и лечение на диабетните усложнения, остеопороза, ендокринни хипертонии.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Драгомир Коев, Българско дружество по ендокринология
 ул. „Д. Груев“ 6, София 1303
 тел. 02/87 14 97 или 987 72 01 (2, 3), вътр. 201,
 факс 02/87 41 45



Световен диабетен ден - 14 ноември 1999 г.

нистерството на здравеопазването осигурява бесплатно за болните, поглъщат 50% от средствата за всички животоспасяващи лекарства. Индиректните разходи са свързани с намаляване на трудоспособността на болните, с пропуснатото производство, поради отпуски по болест, преждевременното пенсиониране, инвалидността и преждевременната смърт. В цената на диабета трябва да се прибавят и неизчислимите загуби, които са свързани с влошеното качество на живот на болните поради стрес, болка, негативни емоции, тревожност и напрежение. Всичко това изисква незабавни и ефективни действия за намаляване на отрицателните последици от захарния диабет както за отделния болен, така и за обществото като цяло. Затова ключовият лозунг на Световния диабетен ден е „Превенцията означава да действаме сега“. Тази максима беше научно доказана напоследък с американското проучване DCCT и с английското UKPDS. Тези проучвания доказаха, че ефективното инсулиново и орално лечение на диабета с поддържане на кръвната захар в граници, близки до нормалната, значително редуцират появата на диабетни усложнения и намаляват смъртността сред диабетно болните. Добре известно е, че усложненията на диабета и свързаната с тях инвалидност са най-тежкия финансов товар за здравната мрежа. Затова и адекватното лечение, водещо до контрол на кръвната захар, нормализиране на кръвното налягане и понижаване на серумните липиди, е пътят за намаляване на диабетните разходи. Високата професионална квалификация на медицинския персонал, доброто обучение на болните за самоконтрол и самолечение и осигуряването на необходимите лекарства по вид и количество са предпоставките, които могат да осигурят условията за постигане на главната цел – пълен контрол на метаболитните отклонения, предотвратяване на диабетните усложнения и нормален живот на болните от захарен диабет.

Проф. д-р Драгомир Коев
председател на Българското дружество по ендокринология

Всяка година 14 ноември се чества като Световен диабетен ден. В този ден в целия свят се организира кампания за осведомяване на обществото за проблемите на захарния диабет и борбата с него. Броят на болните от захарен диабет продължава да нараства. В света днес се наброяват над 140 милиона болни, а в Република България са регистрирани около 170 000 болни. В навечерието на новото хилядолетие е време да се направи равностойна сметка за разходите, с които захарният диабет натоварва обществото. Затова избраната тема на Световния диабетен ден през 1999 г. е „Цената на диабета“. Ограничените финансови ресурси за лечение и здравни грижи във всички страни налагат да се търсят пътища за тяхното най-рационално и ефективно използване. Директните разходи за лечението на диабета се поемат от органите на здравеопазването и от болните и техните семейства. Тук се включват медицинските прегледи, болничното и амбулаторното лечение, лекарствата, лабораторните изследвания, спомагателните средства за медицински грижи и др., които струват скъпо и нарастват все повече. Показателен пример за това е фактът, че антидиабетните лекарства, които Ми-

Съюз на научните медицински дружества в България

Научни медицински прояви в страната през 2000 г.

1. VII конгрес на Българското**дерматологично дружество**

(с международно участие)

11–13 май, София

Организира: Българско дерматологично дружество**Проблематика:** автоимунни дерматози, околна среда и кожа, лекарствено индуцирани дерматози, козметични, полове предавани болести**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Н. Цанков**Адрес за кореспонденция:** проф. д-р Н. Цанков, Катедра по дерматология, Медицински университет, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431, тел. 51 73 42**2. V национален симпозиум****по гръбначна хирургия**

(с международно участие)

18–19 май, Рибарица – Тетевен

Организира: Секция „Гръбнак“ към Българско дружество по ортопедия и травматология и Българско дружество по неврохирургия**Проблематика:** лумбална спинална нестабилност**Организационен комитет:** председател – д-р В. Росманов**Адрес за кореспонденция:** д-р В. Росманов, Клиника по ортопедия и травматология, Висш медицински институт, бул. „Русе“ 89, Плевен 5800, тел. 064/2 65 85, 2 28 90, факс 064/80 16 03**3. VI международен варненски****симпозиум по затлъстяване****и съпътстващи заболявания**

30 май–1 юни, Албена

Организира: Секция по затлъстяване към Българско дружество по хранене и диететика, Медицински университет – Варна**Проблематика:** епидемиология на затлъстяването, генетика на затлъстяването и съпътстващите заболявания, хранителни аспекти на затлъстяването и съпътстващите заболявания, лечение и профилактика на затлъстяването и съпътстващите заболявания, детско затлъстяване, метаболичен синдром**Организационен комитет:** председател – доц. д-р Св. Ханджиев**Адрес за кореспонденция:** доц. д-р Св. Ханджиев, Транспортен медицински институт, бул. „Кн. Мария Луиза“ 110, София 1233, тел. 843 23 86, 31 92 54, факс 981 53 31**4. II национална конференция****по миниинвазивна хирургия**

(с международно участие)

Май, София

Организира: Българско хирургическо дружество, Българско дружество по гастроентерология и Българско дружество по акушерство и гинекология**5. Национална конференция****по хирургия**

(с международно участие)

1–2 юни, Пловдив

Организира: Българско хирургическо дружество**Проблематика:** рак на стомаха и хранопровода**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Г. Златарски**Адрес за кореспонденция:** проф. д-р Г. Златарски, директор на НИСМ „Пирогов“, бул. „Тотлебен“ 21, София 1606, тел. 52 10 77**6. V национален симпозиум****по урология**

(с международно участие)

8–10 юни, Сандански

Организира: Българско дружество по урология, Фондация „Урология“, СНМД**Проблематика:** доброкачествена хиперплазия на простатата, карцином на простатната жлеза, възпалителни заболявания на простатната жлеза, еректилни дисфункции и фертилитетни проблеми, оперативна урология (техники), анестезия и антибактериална терапия в урологията**Организационен комитет:** председател – доц. д-р М. Цветков**Адрес за кореспонденция:** V национален симпозиум по урология, доц. д-р Д. Младенов, Катедра по урология, Медицински университет, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431, тел. 954 97 16, e-mail: DMladenov@exite.com

7. VI национален конгрес по урология

(с международно участие)

21–23 септември, София

Организира: Българско дружество по урология**Проблематика:** уроонкология, вариа.**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Т. Патрашков**Адрес за кореспонденция:** доц. д-р Св. Николов, Катедра по урология, ВМА, ул. „Св. Георги Софийски“ 3, София 1606, тел. 51 54/27 70**8. Конгрес по офталмология**

(с международно участие)

28–30 септември, София

Организира: Българско дружество по офталмология**Проблематика:** актуални проблеми в офталмологията**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Цв. Марков**Адрес за кореспонденция:** проф. д-р Цв. Марков, V градска клинична болница, Очна клиника, бул. „Столетов“ 67А, София 1233, тел. 31 101 468, факс 32 30 54, 980 85 46**9. Национална конференция по неврохирургия**

(с международно участие)

29–30 септември, Стара Загора

Организира: Българско дружество по неврохирургия**Проблематика:** базални черепни фрактури, тумори на вентрикуларната система, лечение на мозъчните аневризми**Организационен комитет:** председател – доц. д-р П. Вълканов**Адрес за кореспонденция:** доц. д-р П. Вълканов, Неврохирургичен център, Медицински факултет, Тракийски университет, ул. „Армейска“ 11, Стара Загора 6003, тел. 042/28 19 307**10. VI национален конгрес по ендокринология**

(с международно участие)

4–6 октомври, София

Организира: Българско дружество по ендокринология**Проблематика:** физиология и патология на хормоналната секреция, диагностика на ендокринните заболявания, автоимунна ендокринна патология, новости в етиологията и лечението на ендокринните заболявания, ендокринни тумори, йод-дефицитни заболявания, метаболитен синдром, профилактика и лечение на диабетните усложнения, остеопороза, ендокринни хипертонии**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Д. Коев**Адрес за кореспонденция:** проф. д-р Д. Коев, Клиничен център по ендокринология и геронтология, ул. „Д. Груев“ 6, София 1303, тел. 87 14 97, 987 72 01, факс 87 41 45**11. VI национален конгрес по медицинска география**

(с международно участие)

5–7 октомври, София

Организира: Българско дружество по медицинска география, Българско дружество по медицина на катастрофите**Проблематика:** регионални медико-географски проблеми, медико-географска оценка на екологичните проблеми, медико-географски аспекти на бедствените ситуации, нозогеография**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Й. Наумов**Адрес за кореспонденция:** Д. Филипов, НЦХМЕХ, ул. „Д. Несторов“ 15, ет. X, стая 25, София 1341, тел. 58 12 541**12. IX международен симпозиум по регулация на движенията**

8–13 октомври, Варна – Ривиера

Организира: Институт по физиология и Институт по биофизика – БАН, Българско дружество по физиологични науки и Българско дружество по невронаука**Проблематика:** активност на двигателните единици, рефлексно управление на двигателната дейност, централно управление на двигателната дейност, поза и движение, сетивно-двигателни взаимодействия**Организационен комитет:** председатели – ст. н. с. II ст. д-р Д. Попиванов и ст. н. с. I ст. д-р А. Косев**Адрес за кореспонденция:** ст. н. с. II ст. д-р Д. Попиванов, Институт по физиология – БАН, ул. „Акад. Г. Бончев“ бл. 23, София 1113, тел. 70 52 59, 979 21 70, факс 71 91 09, e-mail: dapo@iph.bio.bas.bg; ст. н. с. I ст. д-р А. Косев, Институт по биофизика – БАН, ул. „Акад. Г. Бончев“ бл. 23, София 1113, тел. 979 37 02**13. VII национален конгрес по анестезиология и интензивно лечение**

(с международно участие)

9–11 октомври, Пловдив

Организира: Българско дружество по анестезиология и реанимация**Проблематика:** анестезиологични и реанимационни проблеми при комбинирани травми, регионална анестезия и болка, амбулаторна анестезия**Организационен комитет:** председател – проф. д-р Ив. Смилов**Адрес за кореспонденция:** К. Христова, Катедра по

анестезиология и интензивна медицина, Медицински университет, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431, тел. 54 80 38

14. VI национална конференция по детска хирургия

(с международно участие)

21–23 октомври, Боровец

Организира: Българско хирургическо дружество

Проблематика: актуални проблеми на неонаталната хирургия, актуални проблеми на гръдната и коремната хирургия при децата

Организационен комитет: председател – проф. д-р А. Боянов

Адрес за кореспонденция: проф. д-р А. Боянов, Секция по детска хирургия, НИСМ “Пирогов”, бул. „Тотлебен“ 21, София 1606, тел. 515 34 82

15. VII национален конгрес по хигиена и здравна профилактика

(с международно участие)

2–4 ноември, София

Организира: Българско дружество по хигиена, Катедра по хигиена, екология и професионални заболявания – Медицински факултет, НЦХМЕХ и др.

Проблематика: проблеми на хигиената и здравната профилактика в началото на XXI век

Организационен комитет: председатели – проф. д-р Д. Цветков, ст. н. с. инж. Н. Ризов

Адрес за кореспонденция: проф. д-р Д. Цветков, доц. д-р М. Колева, Катедра по хигиена, екология и професионални заболявания, НЦХМЕХ, ул. „Д. Несторов“ 15, София 1341, тел. 59 40 61, 59 60 37, 58 12 289, 59 10 11

Съобщение

VI международен симпозиум по затлъстяване и свързани заболявания

30 май – 1 юни 2000 г.

Албена – България

Основни теми: епидемиология на затлъстяването, генетика на затлъстяването, детско и юношеско затлъстяване, хранителни аспекти на затлъстяването, метаболитен синдром (дислипидемии, диабет, хиперурицемия, подагра, кардио-васкуларни заболявания), лечение и профилактика на затлъстяването и свързаните заболявания, вария.

Адрес за кореспонденция: доц. д-р Светослав Ханджиев - Транспортен медицински институт, бул. „Мария Луиза“ 110, София 1233, тел. 31 92 54, 843 23 86, факс 981 53 31.

ИНДИВИДУАЛНА ЗАЯВКА

за осигуряване и доставяне на "ЕНДОКРИНОЛОГИЯ – ОСНОВНО РЪКОВОДСТВО" под редакцията на проф. д-р Боян Лозанов (издателство "ТИЛИА" - София)

Подател:

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

Клиничен център
по ендокринология
и геронтология
ул. „Дамян Груев“ 6, София 1303
г-жа Т.Живкова

СЪОБЩЕНИЕ

В началото на 2000 г. излиза от печат „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ – ОСНОВНО РЪКОВОДСТВО“, под редакцията на проф. д-р Боян Лозанов.

В авторския колектив са включени 16 изтъкнати български специалисти - преподаватели от Клиничния център по ендокринология и геронтология, както и от други звена на Софийския Медицински Университет.

Изданието излиза в голям формат, богато илюстрирано, с обем около 1000 стр. То представя в съвременен аспект основните проблеми на клиничната и фундаменталната ендокринология, функционалната и образната диагностика, медикаментозното и хирургическото лечение на ендокринните заболявания. В отделни раздели са разгледани общите принципи на хормоналната регулация, генетиката и имунологията на ендокринната патология, ендокринните хипертонии, дислипидотеинемията, затлъстяването, синдромите на недохранването и др.

Освен основно ръководство за лекарите ендокринологи, изданието ще задоволи интереса на широк кръг специалисти – педиатри, ендокринни хирурзи, гинеколози, нутриционисти, кардиолози, гастроентеролози и всички, които се интересуват от проблеми, свързани с физиологията и патологията на ендокринната система.

Попълнете и изпратете настоящия талон-заявка в срок до 15.01.2000 г. на следния адрес: Клиничен център по ендокринология и геронтология, ул. "Дамян Груев" № 6, София 1303, г-жа Т. Живкова.

Коричната цена на книгата, както и условията за доставката, ще Ви бъдат съобщени допълнително.

ИНДИВИДУАЛНА ЗАЯВКА

**за осигуряване и доставяне на "ЕНДОКРИНОЛОГИЯ – ОСНОВНО РЪКОВОДСТВО"
под редакцията на проф. д-р Боян Лозанов (издателство "ТИЛИА" - София)**

Име Презиме Фамилия

Селище Община Пощ. код

Ул. (кв.) № Бл Вх Ет Ап

тел.:

Заявител:

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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. 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).

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

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. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

bic 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 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

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.

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

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 абонирате за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** за 2000 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 2000 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 гружество
по ендокринология
към СНМД в България
Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

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

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Отговорен редактор
Румен Нинов

Стилов редактор
Багра Делчева

Редактор на английския текст
Крикор Меликсетян

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска къща "БЕТАПРИНТ"
София, ул. „11 август“ №1А
тел. 987 77 22

Печат "График - К"
София, ул. „Поп Груйо“ № 40
тел. 47 22 39

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

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