



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Г. Кирилов, Л. Коева,
Ал. Александров, М. Андреева,
Н. Овчарова, Т. Сечанов,
С. Симеонов, Ив. Цинликов

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),
L. Koeva (Varna), Al. Alexandrov (Sofia),
M. Andreeva (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),
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), M. Bogoev (Skopje),
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)

Списанието се индексира от:
• ExtraMed (London)
• Elsevier Science (Amsterdam)
• Raymon Mulford Library (Ohio)
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VIII, кн. 3, 2003

Съдържание

Програма на VII национален конгрес по ендокринология	103
Резюмета на оралните и постерните научни доклади	112

Обзори

П. Ангелова-Гатева, Н. Б. Овчарова, Н. Ю. Лозанов

Участие на свободните кислородни радикали в преноса на информационни сигнали в ендокринните клетки. Окислителен стрес	194
---	-----

Оригинални статии

А. Томова, Ф. Куманов, Г. Кирилов

Промени в секрецията на растежния хормон при жени с нервна анорексия	201
--	-----

М. Боянов, Н. Темелкова, П. Попиванов, Л. Иванова, И. Стоева, Вл. Христов

Обем на щитовидната жлеза и йодурия при подрастващи на възраст 11-15 години от София	208
--	-----

Указания за авторите	216
----------------------------	-----

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

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

Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. VIII, number 3, 2003

Contents

Programm of VII National Endocrinology Congress	152
Abstracts of oral and poster communications	161
Reviews	
<i>P. Angelowa-Gateva, N. B. Ovcharova, N. U. Lozanov</i>	
Reactive Oxygen Species Participation in Endocrine Cells Information Transduction. Oxidative Stress	194
Original Articles	
<i>A. Tomova, Ph. Kumanov, G. Kirilov</i>	
Changes in Growth Hormone Secretion in Women with Anorexia Nervosa	201
<i>M. Boyanov, N. Temelkova, P. Popivanov, L. Ivanova, I. Stoeva, Vl. Christov</i>	
Thyroid Volume and Urinary Iodine Excretion in Adolescents Aged 11-15 Years from Sofia	208
Instructions to Authors	216

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>
Bulgarian Society of Endocrinology - www.endocrinology-bg.org



**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
СЪЮЗ НА НАУЧНИТЕ МЕДИЦИНСКИ
ДРУЖЕСТВА В БЪЛГАРИЯ**

**VII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

(с международно участие)

ВАРНА, 15-18 ОКТОМВРИ 2003 г.

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛ: Проф. Драгомир Коев
СЕКРЕТАР: Доц. Георги Кирилов
КАСИЕР: Д-р Александър Шинков

ЧЛЕНОВЕ: Проф. Боян Лозанов
Проф. Михаил Протич
Проф. Лидия Коева
Проф. Иван Мендизов
Проф. Георги Дашев
Проф. Павлина Ангелова-Гатева
Проф. Валентина Цанева
Доц. Сабина Захаријева
Доц. Владимир Христов
Доц. Филип Куманов
Доц. Богдана Василева
Доц. Калинка Коприварова
Доц. Анна-Мария Борисова
Доц. Симеон Симеонов
Доц. Валентин Иванов
Доц. Недялка Овчарова
Н. с. I ст. Александър Александров

АДРЕС НА ОРГАНИЗАЦИОННИЯ КОМИТЕТ:

Българско дружество по ендокринология; Проф. Драгомир Коев - председател
ул. "Дамян Груев" № 6, София 1303
Тел: (+ 359-2) 987 14 97, (+ 359-2) 987 72 01; Fax: (+ 359-2) 987 41 45
E-mail: koev@medicalnet-bg.org

Заседанията на конгреса ще се проведат в залата на „Ривиера Холидей клуб“,
Златни пясъци, гр. Варна
Регистрацията на участниците е във фоайето на хотел „Ривиера бийч“
на 15 октомври от 12,00 до 20,00 часа;
16 октомври от 8,00 до 18,00 часа;
17 октомври от 8,00 до 18,00 часа.

ПРОГРАМА

15 октомври 2003 г.

- 8,30 - 12,00 Предконгресен симпозиум на фирма Eli Lilly
- 12,00 - 15,00 Настаняване и регистрация на участниците
- 15,00 - 15,30 Откриване на конгреса, приветствия

ПЪРВО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: проф. Г. Дашев

I-1. Среща с професора (Meet the Professor Session)

- 15,30 - 16,00 I-1.1. Д. Робинс (Индианаполис, САЩ) - Диабетна сърдечно-съдова болест: що е то и може ли да се предотврати
- 16,00 - 16,30 I-1.2. С. Молвалълар (Истанбул, Турция) - Болни с туморни маси в sella turcica

I-2. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)

- 16,30 - 17,00 I-2.1. С. Захариева, М. Орбецова (София) - Консервативно лечение на хипофизарните тумори (лекция, спонсорирана от фирма Pfizer)
- 17,00 - 17,30 I-2.2. Слободан Антич (Ниш, Сърбия и Черна гора) - Лечение на захарен диабет тип 2, възможна роля на РС-1

- 17,30 - 19,00 **I-3. Тематично заседание:** Лечението на диабет тип 2 - приложение на теорията в практиката (спонсорирано от фирма Les Laboratoires Servier)

Председател: проф. Д. Коев

- I-3.1. С. Захариева (София) - Атеросклеротичният процес и съдовата протекция при диабет тип 2
- I-3.2. М. Петкова (Плевен) - Ишемия при диабет тип 2: значение на тъканната селективност в клиничната практика
- I-3.3. В. Христов (София) - Мястото на Diaprel MR в многофакторния подход на лечението на диабет тип 2
- I-3.4. Новости от конгреса на IDF, Paris 2003 Guide в лечението на захарен диабет тип 2

- 20,00 - 22,00 Вечеря (предоставена на участниците от фирма Les Laboratoires Servier)

16 октомври 2003 г.

ВТОРО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: проф. А. Коева

- 8,30 - 9,00** **II-1. Среща с професора (Meet the Professor Session)**
Б. Лозанов (София) - Хипотиреоидизъм: клинични и социални аспекти
- 9,00 - 9,30** **II-2. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**
А.- М. Борисова (София) - Социално-икономически проблеми при тиреоидни и паратиреоидни заболявания и при остеопороза
- 9,30 - 10,30** **II-3. Научни съобщения**
II-3.1. Ж. Геренова, М. Бюискарт, Ш. Домри (Стара Загора; Брюксел, Белгия) - Базедова болест, тиреоидни нодули и карцином на щитовидната жлеза
II-3.2. М. Петрова, Г. Момова, Л. Коева, С. Тодоров (Варна) - Заболяване с дефицит на вниманието и хиперактивност у жени със субклиничен хипотиреоидизъм
II-3.3. Р. Ненков, Р. Радев, Я. Кузманов, С. Корновски, С. Кузманов, К. Христозов, И. Красналиев (Варна) - Честота и клинично-морфологични характеристики на тиреоидния карцином през периода 1987-2002 г.
II-3.4. Р. Ненков, Р. Радев, Я. Кузманов, С. Корновски, С. Кузманов, К. Христозов, И. Красналиев (Варна) - Аргонплазмена резекция на щитовидната жлеза при тиреоидит на Хашимото - начален опит
- 10,30 - 11,00** Кафе пауза
- 11,00 - 13,00** **II-4. Тематично заседание: INVEST - нов шанс за пациентите с хипертония и ИБС. Как да намалим риска от появата на захарен диабет? (спонсорирано от фирма Abbott)**
Председател: проф. Д. Коев
II-4.1. З. Каменов (София) - Какво е INVEST и защо беше необходимо това проучване? Основните характеристики и главни резултати на INVEST
II-4.2. Б. Георгиев (София) - Какви отговори даде INVEST на лекуващите лекари по отношение на сърдечно-съдовия риск?
II-4.3. Ц. Танкова (София) - TARKA - метаболитно благоприятна и бъбречно-протективна комбинирана терапия
- 13,00 - 13,30** Обяд - лънч бокс (предоставен от фирма Abbott)
- 13,30 - 14,30** **Обсъждане на постери P1 - P10**
Модератор: доц. Ф. Куманов

ТРЕТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: проф. Б. Лозанов

- 14,30 - 15,00 **III-1. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**
III-1.1. С. Захариева (София) - Дислипидемия при захарен диабет - ролята на фенофибратите (лекция, спонсорирана от фирма Fournier)
- 15,00 - 15,30 III-1.2. Вл. Христов (София) - Ефекти на аторвастатин върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност - нови доказателствени фактори (лекция, спонсорирана от фирма Pfizer)
- 15,30 - 17,00 **III-2. Тематично заседание: Диагностика и лечение на рака на щитовидната жлеза с рекомбинантен човешки тиреостимулиращ хормон (спонсорирано от фирма Health-2000)**
Председател: проф. Б. Лозанов
III-2.1. Т. Хаджиева, Р. Ковачева (София) - Лечение и дългосрочно проследяване с ¹³¹I на болни с диференциран тиреоиден карцином - класически подход и неговите ограничения
III-2.2. М. Лустер (Вюрцбург, Германия) - Аблация и лечение на диференцирания тиреоиден карцином с радиоактивен йод, подпомогнат от рекомбинантен човешки тиреостимулиращ хормон (rhTSH)
III-2.3. Р. Ковачева, Т. Хаджиева, Г. Кирилов, Б. Лозанов (София) - Резултати от приложението на рекомбинантен човешки ТСХ преди радиойодтерапия на болни с диференциран тиреоиден карцином на супресивно лечение с левотироксин
- 17,00 - 17,30 Кафе пауза
- 17,30 - 19,30 **Отчетно-изборно събрание на Българското дружество по ендокринология**
- 20,00 - 23,00 Вечеря (предоставена на участниците от фирма Health-2000)

17 октомври 2003 г.

ЧЕТВЪРТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: доц. С. Захариева

- 8,30 - 9,00 **IV-1. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**
IV-1.1. В. Сиракова (Варна) - Захарен диабет и заболявания на сърцето
9,00 - 9,30 IV-1.2. С. Торбова (София) - Възможности за контрол на съдовите усложнения при захарен диабет с лизиноприл (Диротон) (лекция, спонсорирана от фирма Gedeon Richter)
- 9,30 - 10,30 **IV-2. Научни съобщения**
IV-2.1. П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов (София) - Метаболитен синдром при пациенти със захарен диабет тип 2
IV-2.2. М. Христова, Д. Тончева, Л. Коева, Г. Чалдъков (Варна) - Метаболитен синдром: корелация между хронично възпаление, С-реактивен протеин и лептин

IV-2.3. Д. Димитров, Л. Коева (Варна) - Редуциране на гастроинтестиналните странични ефекти на Orlistat (Xenical) с прибавяне на Plantago ovata (Mucofalk)
IV-2.4. Е. Петков (Павликени) - Клинични проучвания с перга при пациенти със затлъстяване и намален глюкозен толеранс

10,30 - 11,00 Кафе пауза

ПЕТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: доц. К. Коприварова

11,00 - 11,30 **V-1. Среща с професора (Meet the Professor Session)**

V-1.1. М. Богоев (Скопие, Македония) -
Характеристика на диабета в Македония

11,30 - 12,00

V-2. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)

V-2.1. Вл. Христов (София) - Диабет и атеросклероза -
епидемиология, патофизиология, лечение

12,00 - 13,00

V-3 Тематично заседание: Lescol и Diovan в борбата със сърдечно-съдовия риск
(спонсорирано от фирма Novartis)

Председател: проф. Л. Коева

V-3.1. Вл. Христов (София) - Diovan и Co-Diovan - терапия на първи избор в
лечението на хипертонията при диабет тип 2

V-3.2. Цв.Танкова (София) - Цялостен контрол на
липидния профил с Lescol XL при диабетно болни

V-3.3. М. Боянов (София) - Терапевтично повлияване на качеството на костта

13,00 - 13,30

Обяд - лънч бокс (предоставен на участниците от фирма Novartis)

13,30 - 14,30

Обсъждане на постери P11 - P20

Модератор: доц. Н. Овчарова

ШЕСТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: проф. Д. Коев

14,30 - 15,00 **VI-1. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**

VI-1.1. И. Цинликов (Плевен) - Постпрандиалната хипергликемия и ИБС -
прекъсване на връзката (лекция, спонсорирана от фирма Bayer)

15,00 - 15,30

VI-2. Тематично заседание „Детска ендокринология“

VI-2. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)

VI-2.1. К. Коприварова (София) - Хипогликемичен синдром при деца и юноши

15,30 - 17,00

VI-3. Научни съобщения

VI-3.1. В. Сиракова, Й. Йотов, В. Йотова (Варна) - Променя ли се физическият
капацитет на младежи със захарен диабет тип 1?

VI-3.2. В. Цанева, М. Георгиева-Шакола, В. Бояджиев, В. Йотова (Варна) - Захарен диабет и неалкохолен мазен черен дроб в детската възраст
VI-3.3. В. Йотова, В. Цанева, К. Петрова (Варна) - Тенденции в честотата на затлъстяването в предпубертетна възраст. Съпоставка с наскоро предложените стандарти за междупопулационни сравнения
VI-3.4. М. Аршинкова, К. Коприварова, Г. Кирилов, З. Абаджиева (София) - Влияние на гликемичния контрол и продължителността на диабета върху серумните нива на инсулиноподобния растежен фактор 1 при деца и юноши
VI-3.5. И. Стоева, Л. Желева, Г. Динева (София) - Тиреоидна функция и антитела при майки на деца с патологични резултати от Неонаталната тиреоидна скрининг-програма (НТС)
VI-3.6. И. Домусчиев (София) - Повишена дисперсия на QT-интервала (QTd) и на коригирания QT-интервал (QTcd) при болни от захарен диабет тип 1

17,00 - 17,30

Кафе пауза

СЕДМО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: доц. И. Цинликов

17,30 - 18,00

VII-1. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)

VII-1.1. Д. Коев (София) - Адипонектин - новият метаболитен регулатор от семейството на адипоцита

18,00 - 19,30

VII-2. Тематично заседание: "Днешните терапевтични цели - утрешни терапевтични стандарти"
(спонсорирано от фирма Aventis)

Председател: проф. д-р М. Протич

VII-2.1. Вл. Христов (София) - Метаанализ на Glimepiride (Amaryl) в световната практика

VII-2.2. Л. Коёва (Варна) - Преодоляване на бариерите в инсулиновата терапия за постигане на максимален контрол с Insulin glargine (Lantus)

20,00 - 23,00

Вечеря (предоставена на участниците от фирма Aventis)

18 октомври 2003 г.

ОСМО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: проф. М. Протич

8,30 - 9,00

VIII-1. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)

VIII-1.1. Ф. Куманов, А. Томова (София) - Ендокринни аспекти на нормалния пубертет

-
- 9,00 - 9,30 **VIII-2. Научни съобщения**
VIII-2.1. Г. Кирилов, Е. Начев, С. Захаријева, В. Митев,
В. Лозанов, Л. Даковска, П. Дукова (София) - Плазмени нива на ендотелина
и хомоцистеина при акромегалия
VIII-2.2. В. Доков, Д. Радойнова, Вил. Доков (Варна) - Влияе ли наличието
на асєrvulus върху структурата на епифизата?
- 9,30 - 10,30 **VIII-3. Тематично заседание: По-добри стандарти за диабетни грижи**
(спонсорирано от фирма Аквахим)
Председател: доц. Б. Великов
VIII-3.1. Х. Хаулет (Великобритания) - По-добри стандарти за диабетни грижи,
основани на терапевтична стратегия на базата на Метформин
- 10,30 - 11,00 Кафе пауза (предоставена на участниците от фирма Аквахим)
- ДЕВЕТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ**
Председател: доц. Вл. Христов
- 11,00 - 11,30 **IX-1. Тематично заседание: Остеопороза**
IX-1.1. П. Попиванов (София) - Новости в лечението на остеопорозата (лекция,
спонсорирана от фирма Merck, Sharp & Dohme)
- 11,30 - 12,00 **IX-2. Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**
IX-2.1. Д. Циглер, Х. Новак, П. А. Лоу (Дюселдорф, Германия, и Рочестър, САЩ)
- Лечение на диабетната полиневропатия с антиоксиданта алфа-липоева
киселина: мета-анализ (лекция, представена от П. Каменова с разрешението
на авторите, спонсорирана от фирма Escopharm)
- 12,00 - 13,00 **IX-3. Тематично заседание: Ранна комбинация естествено с Rosiglitazone**
(Avandia) за преодоляване на инсулиновата резистентност (спонсорирано
от фирма Glaxo-Smith-Kline)
Председател: проф. М. Протич
IX-3.1. Д. Коев (София) - Тиацалидиндиони и инсулинова резистентност
IX-3.2. Вл. Христов (София) - Rosiglitazone (Avandia) - ключ към преодоляване
на инсулиновата резистентност и постигане на оптимален контрол
при захарен диабет тип 2
- 13,00 - 13,30 Обяд - лънч-бокс (предоставен на участниците от фирма Glaxo-Smith-Kline)
- 13,30 - 14,30 **Обсъждане на постери P21 - P30**
Модератор: проф. В. Цанева

ДЕСЕТО НАУЧНО ЗАСЕДАНИЕ

Председател: доц. Г. Кирилов

- 14,30 - 15,00** X-1. **Съвременна ендокринология (State of the Art Lecture)**
X-1.1. В. Тренкер (Виена, Австрия) - Значение на 24-часовото мониториране на кръвната захар (лекция, спонсорирана от фирма Liveda Med 2000)
- 15,00 - 15,30** X-1.2. Л. Коева (Варна) - Ciprofibrat (Lipantor) в лечението на хиперлипопротейнемиите (лекция, спонсорирана от Sanofi)
- 15,30 - 17,00** X-2. **Научни съобщения**
X-2.1. М. Орбецова, В. Орбецова, М. Андреева, Г. Генчев (София) - Въглехидратни нарушения при пациенти със синдром на Cushing
X-2.2. Т. Танкова, С. Чернинкова, Д. Коев (София) - Лечение на диабетна мононевропатия с алфа-липоева киселина
X-2.3. Х. Бохчелян, Л. Коева, А. Клисарова, Г. Транулов (Варна) - Радиоизотопни изследвания в диференциалната диагноза на възпалителния процес при диабетно стъпало
X-2.4. М. Петкова (Плевен) - Оценка на ефекта на здравната реформа върху честотата на острите усложнения на захарния диабет
X-2.5. К. Тодорова, В. Мазнейкова, Ст. Иванов (София) - Може ли обучението при бременността да подобри перинаталната прогноза на диабетната бременност?
X-2.6. А. Св. Александров, Н. А. Александров (София) - Уеб сайт на Българското дружество по ендокринология
- 17,00 - 17,30** Кафе пауза (предоставена на участниците от фирма Liveda Med 2000)
- 17,30 - 18,00** X-2.7. М. Петкова (Плевен) - Ранно инсулиново лечение при захарен диабет тип 2
- 18,00 - 19,30** X-3. **Тематично заседание:** Старт с NovoMix 30 в България (спонсорирано от фирма Novo Nordisk)
Председател: проф. Д. Коев
X-3.1. Вл. Христов - NovoMix 30 - Новости от ADA и IDF
X-3.2. Ц. Танкова - Старт с NovoMix 30 в България
X-3.3. М. Павлова - Изводи от клиничния опит с NovoMix 30
- 19,30** *Закриване на конгреса*
- 20,00 - 23,00** *Гала вечеря* (предоставена на участниците от фирма Novo Nordisk)

ПОСТЕРИ

- P-1 К. Визев (София) - Биологичната възраст като медико-социален проблем и нейното повлияване от ендокринни фактори
- P-2 А. Томова, Ф. Куманов, Г. Кирилов (София) - Отклонения в секрецията на растежния хормон при жени с нервна анорексия
- P-3 И. Домусчиев (София) - Определяне на цитоплазматични островноклетъчни автоантитела при болни от захарен диабет тип 1 с помощта на ELISA-kit "Isletest-ICA"
- P-4 Г. Грозева, И. Атанасова, Н. Асланова (София) - Тиреоидни, париеталноклетъчни и GAD 65 антитела при пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания и захарен диабет тип 1
- P-5 Ж. Геренова, И. Манолова, Кр. Халачева (Стара Загора) - Серумни нива на L-6 и TNF α и ролята им като индикатори за активност на Базедовата болест по време на лечението с Метизол
- P-6 А. Биволарска, Д. Стайков, В. Беловежков, В. Видева (Пловдив) - Карциноид в одеждите на карцином
- P-7 М. Боянов, Ж. Бонева, А. Цончева, М. Протич (София) - Плазмени нива на хомоцистеин, фолати и витамин B₁₂ при пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с Метформин
- P-8 К. Тодорова, В. Мазнейкова, Ст. Иванов (София) - Риск от малки и големи фетални аномалии при диабетички с високи нива на гликиран хемоглобин в ранна бременност
- P-9 В. Цанева, В. Йотова, М. Георгиева (Варна) - Съчетание на захарен диабет с хроничен хепатит и чернодробна цироза
- P-10 А. Ангелов, Е. Ангелова, В. Сиракова (Варна) - Коронарни рискови фактори и тяхната корекция при болни със захарен диабет - анализ на състоянието в една обща лекарска практика
- P-11 Г. Раянова, Т. Русев, Т. Микова (Плевен) - Артериалната хипертония - рисков фактор за диабетна ретинопатия
- P-12 М. Икономов (Хасково) - Захарен диабет и мозъчно-съдова болест - актуални проблеми на диагностика, лечение и профилактика
- P-13 М. Икономов (Хасково) - Диагностични и терапевтични проблеми на диабетната полиневропатия
- P-14 И. Занкова, Н. Велева (София) - Депресия при болни от диабет
- P-15 П. Ангелова-Гатева, С. Захаријева, А. Томова, Н. Овчарова, Л. Лозанов, А. Еленкова (София) - Към диагностиката на метаболитния синдром
- P-16 Ж. Бонева, Вл. Христов (София) - Проблеми в метаболитната скорост в покой при лечение на затлъстяването с диета и Sibutramin (Reductil)
- P-17 Е. Стойнев (София) - Метаболитните нарушения като рисков фактор за преждевременно остаряване
- P-18 К. Полонов (София) - Лечебният ефект на нискоенергийни диети при болни с метаболитни заболявания
- P-19 Р. Иванова, Л. Иванова, Г. Кирилов, Б. Лозанов (София) - Оценка на тиреоидния статус на бременни жени при условия на профилактика с йодирана сол
- P-20 Ч. Петрова, Г. Николов, П. Христова (Плевен) - Серумен колаген тип IV при деца с диабет
- P-21 Г. Николов, Ч. Петрова, П. Христова (Плевен) - Връзка между анти-колаген тип IV IgG субкласове и развитието на диабетни микроваскуларни усложнения
- P-22 Р. С. Иванова, Н. Кънев, П. Каранова, Р. Ковачева, Р. Б. Иванова, М. Генова (София) - Първичен лимфом на щитовидната жлеза: клинично и морфологично проучване
- P-23 А. Св. Александров, Б. А. Ишпекова (София) - Електромиографско изследване на болни с диабетна полиневропатия чрез параметъра резидуална латенция
- P-24 Н. Ненчев, А. Джамбазова, Е. Маринова (София) - Континуирана амбулаторна

-
- перитонеална диализа (КАПД) - рутинен метод за лечение на диабетно болни с терминална хронична бъбречна недостатъчност
- P-25 И. Стоева, Г. Динева, А. Савов (София) - Мутационен скрининг на PROP-1 при деца и юноши с комбиниран тропен дефицит в България
- P-26 Т. Сечанов, Г. Ганчев, Н. Кънев, Д. Табаков, Ив. Мендизов (София) - Случаи на тиреоиден карцином при пациенти, оперирани за хипертиреоидизъм
- P-27 Г. Ганчев, Т. Сечанов, Ив. Пунчев, Ю. Стойнов, Ив. Мендизов (София) - Съвременен подход и хирургично лечение на инциденталомите на надбъбречните жлези
- P-28 Р. Ковачева, Р. С. Иванова, Н. Кънев, Р. Б. Иванова, А. Сарафова, А.-М. Борисова (София) - Ехография и тънкоиглена биопсия на щитовидната жлеза - надеждни методи за ранната диагноза на папиларния тиреоиден карцином
- P-29 С. Владева, Д. Терзиева (Пловдив) - Влияние на микроелемента хром върху инсулиновата резистентност при захарен диабет тип 2
- P-30 С. Владева, Е. Милиева (Пловдив) - Селен при захарен диабет тип 2

I-1.2.

Пациенти с туморни маси в турското седло

С. Молваливар

Истанбул, Турция

Кошмарът на ендокринолога е да види пациент с туморна маса в турското седло, която не прилича на хипофизарен аденом или краниофарингеом. Би могло да е всичко. Можем ли да потърсим помощ от неврохирурзите? Съмнявам се.

Можем да обобщим проблема в три точки:

1. Как тези пациенти са стигнали до ендокринолога? Те рядко идват при нас директно и най-често са изпратени от невролог, неврохирург, гинеколог, офталмолог или ОПЛ. Най-често те идват с направени КТ или ЯМР в ръка. Защо тези пациенти търсят помощ? Най-често е поради главоболие или смущения в зрението.

2. Кои ендокринни тестове трябва да извършим? Никога не трябва да казваме: "Давайте да направим всички тестове, пък ще видим". Това води до хаос. Трябва да снемем подробна анамнеза и да извършим цялостен преглед. След това ще решим кои тестове и визуализиращи техники да използваме, за да излезем от мрака. Визуализацията ни помага много. Тя е напреднала фантастично. Дотук добре. Но това не заменя клиничното мислене.

3. Какво да правим с пациента сега? Ако тестовете покажат хипопитуитаризъм, добре. Ще започнем заместителна терапия. Но това не решава проблема. Ние трябва да знаем какво става и най-вече по отношение на неврологичната симптоматика и очните изменения. Ако има нарушения, какво да правим? Можем ли да ги лекуваме? Ако не - да влязат неврохирурзите! Но все пак ние, ендокринолозите, трябва да вземем решението.

Ендокринологията е бавно развиващо се дете и това е естествено. Без лабораторията ние сме загубени, а хормоналните изследвания се развиваха едва през последните 20-30 години. Но трябва да внимаваме при интерпретацията им.

Винаги съм имала едно особено чувство към ендокринологията. То е малко фантастично. Моите колеги не харесват израза. Както и да е,

при последната среща на EFES имаше прекрасен разговор за бъдещето на ендокринологията. Бяха споменати и препъникамъните. Ако щете вярвайте, един от коментарите беше следният: Ендокринологията е твърде интелектуална...

Нека се насладим на това твърде интелектуално поприще и да видим какво ще се случи с пациентите с туморни маси в турското седло...

I-2.1.

Консервативно лечение на хипофизарните тумори

С. Захариева, М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология

и геронтология,

Медицински университет, София

Създаването и утвърждаването в клиничната практика на редица медикаменти за лечение на хипофизните аденоми коренно промени терепевтичния подход при тези тумори. Медикаментозното лечение с допаминови агонисти се прилага основно при пролактиномите. Понастоящем то е лечение на първи избор, докато хирургичното и лъчелечението се прилагат само при болни, които не понасят или не отговарят на лечението с допаминови агонисти. Въпреки значителния брой на допаминови агонисти, в практиката се наложи първият медикамент от тази група - бромокриптин. От по-новото поколение допаминови агонисти единствено препаратът Каберголин (Достинекс) показва предимства пред бромокриптин. Той е с депо ефект (прилага се 1-2 пъти седмично) и е с много по-малко странични ефекти от бромокриптин. Соматостатиновите аналози се оказаха много ефективни при лечението на болните с акромегалия. Те се прилагат обикновено при персистиране на високата секреция на РХ след оперативното лечение. В някои случаи (големи, инвазивни аденоми, трудни за оперативен достъп) соматостатиновите аналози са средство на първи избор. Медикаментозното лечение при синдрома на Cushing е насочено към потискане на повишената кортизолова секреция. Медикаментите, потискащи продукцията на АКТХ, не са се оказали достатъчно ефективни (допаминови агонисти, соматостатино-

ви аналози, агонисти на ГАМК, серотонинови антагонисти). При туморите, секретиратщи ГТХ, медикаментозното лечение с допаминови агонисти или соматостатинови аналози има ограничена стойност. Прилага се при болни с противоположания за оперативно лечение с цел превенция на допълнително нарастване на тумора. Много болни изискват няколко вида лечение - медикаментозно, хирургично и лъчелечение. Тъй като клиничното протичане на хипофизните аденоми има разнообразен ход, болните трябва да бъдат проследявани до края на живота си за хормонален или морфологичен рецидив на тумора, за частичен или пълен хипопитуитаризъм.

II-1.

Хипотиреоидизъм: Клинични и социални аспекти

Б. Лозанов

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

Клиничните прояви на хипотиреоидизма са многообразни и зависят от причинния фактор, степента на хормоналния дефицит и възрастта на изявата му. Те се отнасят до растежа и развитието при децата и подрастващите, както и до качествените и количествените параметри на редица функции (нервно-психични, сърдечно-съдови, метаболитни и др.) независимо от възрастта, което пряко повлиява качеството на живота и възможностите за реализация. Хипотиреоидизмът е самостоятелен рисков фактор за атеросклероза и ИБС наред с артериалната хипертония, наднорменото тегло, тютюнопушенето и като такъв има пряко отношение към общата заболяемост и смъртността. Тези характеристики и високата му честота, нарастваща от 5-6% в млада възраст до 11-17% над 60 години, го определят като заболяване с висока медико-социална значимост. Клиничните проблеми са свързани с насочено търсене и поставяне на диагнозата, а оттам с навременна и адекватна терапия с левотироксин. Същото се отнася и за субклиничните форми на заболяването, обуславящи вторична хиперхолестеролемия и риск за атеросклероза. Диастолна хипертония е налице при 25-

40%, а тиха миокардна исхемия и/или асиметрична септална хипертрофия при 22% от случаите. Всичко това поставя въпроса за скрининг чрез определяне на ТСХ не само при новородените, но и за всички рискови групи, включително за лицата на възраст над 50 (60) години. Включването на заместително лечение може да осигури нормално развитие на подрастващите, да отстрани функционалните и метаболитните нарушения без други средства и да има превантивна роля по отношение атеросклерозата. Лечението трябва да се съобрази с вече настъпили промени, като се имат предвид предшестващи или възможни усложнения, а също и еволюцията на заболяването. В определени случаи хипотиреоидизмът може да има преходен характер - спонтанно (при тиреоидити) или след интервенции върху жлезата. Нуждите от тиреоидни хормони също се променят. Това изисква мониторинг на лабораторните и клиничните показатели през 3-6 месеца и евентуални корекции на терапията. По този начин може да се осигури ефективност на лечението при минимален риск за странични ефекти и усложнения, цената на които е твърде висока.

II-2.

Социално-икономически проблеми при тиреоидни и паратиреоидни заболявания и при остеопороза

А.-М. Борисова

*Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет, София*

Профилактиката на йодния дефицит значително редуцира гушавостта и намалява директните и индиректните разходи и цялостното икономическо влияние на ендемичната гуша като най-важно и често тиреоидно заболяване. Йодният дефицит е най-честата причина за хипотиреоидизъм в целия свят (явен - 1-2%, субклиничен - 8% от жените и 3% от мъжете). След аварията в Чернобилския реактор през 1986 г. се установи, че твърде голям брой деца имат тиреоиден карцином и е налице явен йоден дефицит в руската популация. В следващите години

редница съседни страни правят сравнителни проучвания сред своите популации. В полско проучване при близо 3000 ученици се установява след въвеждане на йодна субституция намаление в тиреоидния обем, но по-високо ниво на Tg-Ab. Проучвания сред унгарски ученици показват умерено увеличение честотата на Базедовата болест, на автоимунния тиреоидит, на диференцирания тиреоиден карцином, налице е йоден дефицит сред значителна част от населението и е повишена гушавостта. Проучване сред чешка популация в район с умерен йоден дефицит е показало в 63% дифузна гуша при ученици и в 24% при възрастни. Случаите на нодозна струма са нараснали, а честотата на тиреоидния карцином е 0,1%. В област на Китай с висок йоден прием (йодурия 614 µg/l) са изследвани деца и възрастни. Установена е висока честота на хипотиреоидизма и на тиреоидния карцином, което демонстрира неспособността на йода да предпазва от тези заболявания. Подобна е констатацията и на японски автори, които също намират корелация между ексцесивния йоден прием и тиреоидния рак и апелират да се внимава с йод-субституиращите програми. По-малко от 5% от възрастните има палпируем възел и в много случаи се налага допълнителна оценка. Алгоритъмът за диагностично/терапевтичното поведение при нодозна струма включва ехографска и цитологична характеристика на възела (ТАБ). В 87,3% ТАБ повлиява решението за радикално оперативно лечение, с което тиреоидектомиите по повод на рак са се удвоили през последните години. Най-ниска е честотата на тиреоидния карцином в Дания, Холандия, Словакия (0,02/1000), а най-висока е в Исландия и на Хаваите (0,04/1000). Различията в йодния прием е един от факторите за установените географски различия. Високият йоден прием умерено увеличава риска от развитие на тиреоиден карцином. Това налага много строго да се наблюдават йодните програми, за да не се допусне получаване на ексцесивни дози йод от населението. "Guidelines" от двете страни на Атлантика са единогодушни, че лечението на токсичната нодуларна гуша с радио-йод е най-приемливо и най-икономично. Най-важният фактор при радио-йод-лечението е обемът на щитовидната жлеза, а при струмектомията - възрастта на пациента. Перкутанното алкохолно склерозизиране (ПАС) и радио-йод-терапия

позволяват да се достигне същата терапевтична ефективност при по-ниска доза ¹³¹I. Приложен самостоятелно, ПАС е ефективен в 88% от случаите на токсичен аденом и при това е добре поносим и евтин. В 50% от случаите на Базедова болест има ТАО (жени > мъже). Тежките форми на ТАО са от 3 до 5% (мъже:жени = 4:1). Инфертилитетът при двата пола и тиреоидните заболявания са тясно свързани. Проучване върху близо 6000 болни, оперирани за бенигнени и малигнени тиреоидни заболявания, намира траен хипопаратиреоидизъм в 1,5%. Значително се промени първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ). Честотата му е 3/1000 в популацията и 21/1000 при постменопаузалните жени. Високият риск от фрактури е основна здравна последица на остеопорозата. На всеки 30 секунди в Европа настъпва остеопорозна фрактура. Мъжете губят 1,4 години от последните си години живот в сериозни ограничения на способностите си да реализират ежедневната си активност, а жените - 2,7 години. Това снижава качеството на живот.

II-3.1.

Базедова болест, тиреоидни нодули и карцином на щитовидната жлеза

Ж. Геренова, М. Бюискарт*,
Ш. Домри*

*Катедра по вътрешни болести,
Медицински факултет, Тракийски университет,
Стара Загора, България*

**Клиника по ендокринология, Университетска
болница St Luc, Католически университет,
Лювен, Брюксел, Белгия*

При пациентите с Базедова болест (Бб) често се срещат тиреоидни нодули и съществуват много противоречия относно честотата на съпътстващите ги карциноми на щитовидната жлеза. С цел по-прецизно да проучим тази честота ние анализирахме ретроспективно 103 пациенти, оперирани за Базедова болест в Университетската болница St Luc в Брюксел, Белгия, между 1990 и 2000 г. Пациентите бяха класифицирани като група I - със солитарен нодул палпаторно (n = 5, 4,9%), група II - с множествени палпируеми възли (n = 13, 12,6%), група III - с голяма

дифузна струма, без клинично наличие на тиреоидни нодули. Група III бе подразделена на група IIIa - с нодул/и, визуализиращи се с образните методики (сцинтиграфия и/или ехография на щитовидната жлеза) (n = 18, 17,5 %) и група IIIб - с дифузна струма (n = 67, 65 %).

Нашето проучване показва, че 35 % (36) от кохортата от 103 пациенти с Бб имаха тиреоидни нодули. Осем пациенти (7,8 %) бяха с диференцирани папиларни карциноми; всички с изключение на един бяха микрокарциноми. Карциномите бяха сигнификантно по-чести, когато нодулите се диагностицираха на клиничния преглед (p = 0,03). Също така ние установихме по-голяма честота на тиреоидните карциноми в цялата група на пациенти с нодули спрямо тези с дифузни струми (p = 0,02).

Нашите резултати показват, че тиреоидните нодули са чести при Бб и че диференцираните карциноми имат по-голяма честота при пациентите с Бб и налични нодули. Въпреки че в повечето случаи те нямат агресивни хистологични характеристики, необходимо е внимателното им проследяване.

II-3.2.

Заболяване с дефицит на вниманието и хиперактивност при жени с постпартален тиреоидит

**М. Петрова, Г. Момова*,
Л. Коева, С. Тодоров***

Клиника по ендокринология,

**Клиника по психиатрия*

и медицинска психология,

Медицински университет, Варна

ADHD е заболяване, чието начало е обикновено в детството, но ексцесивната хиперимпулсивност, хиперактивност и академична неуспеваемост се отразяват върху социалното поведение на личността през целия ѝ живот. Заболяването е по-често в САЩ (до 13,7%), в Германия (17,8%), което се свързва и с по-голямата алкохолна и психотропна злоупотреба. Честотата по пол и възраст варира: момчета към момичета от 3:1 до 9:1. При възрастните честотата между

женския и мъжкия пол се изравняват - 1:1, а сред младите жени е преобладаващо - 2:1. Изследванията, проведени в амбулаторни условия, показват по-слабо проявена импулсивност и хиперактивност при жените в сравнение с мъжете, но в болнична обстановка тези различия са незначителни. Сред широкия спектър на психични заболявания ADHD се среща и при недостиг на щитовидни хормони. Установени са генетични промени в допамин-ергичните рецептори на фронтостриатума. В процес на проучване са молекулярни маркери за ADHD, но преобладаващото становище днес е, че диагнозата е предимно клинична.

Ние си поставихме за цел да проучим честотата на ADHD в амбулаторни условия и да направим оценка на влиянието на субклиничния хипотиреоидизъм върху ADHD.

Изследвани са 2591 пациенти в Психодиспансер на Клиниката по психиатрия и медицинска психология. От тях 35 са с диагностични критерии за ADHD според DSM IV. Функционалното изследване на щитовидната жлеза включва TSH, FT₄, FT₃ и УЗ определяне обема на щитовидната жлеза.

Резултати: 35 от 2591 са с ADHD (честота 1,35%). С повишен TSH са 22 жени и те са обект на проследяване от психолог и ендокринолог. Клиничните прояви на изследваните са в 3 групи: А. Преобладаващ хиперактивно-импулсивен: 7 жени на възраст 22,29 ± 2,21 години; сбор точки от психологичните тестове - 110, TSH - 6,53 ± 0,54 mU/l, FT₄ - 20,66 ± 1,34 pmol/l, корелационен индекс (Pearson) между IQ и TSH r = -0,499; Б. Преобладаващ невнимателен тип: 11 жени на възраст 22,73 ± 2,2 години; сбор точки от психологичните тестове - 114,4, TSH - 18,47 ± 2,3 mU/l, FT₄ - 18,97 ± 2,19 pmol/l, корелационен индекс между IQ и TSH r = -0,29; В. Комбиниран тип: 4 жени на възраст 22,45; сбор точки от психологичните тестове - 110, TSH - 8,14 mU/l, FT₄ - 20 pmol/l, корелационен индекс между IQ и TSH r = -0,09.

В заключение: честотата на ADHD е 1,35% сред изследваните 2591 - значително по-ниска от съобщаваната за европейските страни. Преобладаващи са нарушенията в тестовете за внимание при СХ. Не се установява значима зависимост между нарушената щитовидна функция и психологичните тестове.

II-3.3.

Честота и клиничко-морфологични характеристики на тиреоидния карцином през периода 1987-2002 г.

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

Клиника по гръдна хирургия,

**Клиника по ендокринология,*

***Клиника по патологична анатомия,*

Медицински университет, Варна

Цел: Да се проучат тенденциите в честотата и клиничко-морфологичните характеристики на тиреоидния карцином сред оперираните в клиниката пациенти, 16 години след аварията в Чернобил.

Материал и методи: За периода 1987-2002 г. в клиниката са оперирани 134 болни с тиреоиден карцином - 109 жени и 25 мъже. Диагнозата е поставена след физикално и ултразвуково изследване с ТАБ на suspectните лезии в тиреоидеята, интраоперативен гефрив и следоперативно хистологично изследване.

Резултати: Съотнесена към общия брой оперирани с възловидна патология на щитовидната жлеза, честотата на оперираните с тиреоиден карцином болни бележи пиково нарастване през 1990-1991 г. - 12,3%, и през 2001-2002 г. - 15,97% - 22%, при стойности в началото на изследвания период от 5,2%. Папиларен карцином е установен при 107 (79,85%) болни, 67 (87,01%) от които - през последните 5 години. Микрокарцином е установен при 33 от случаите, от които 45,4% - в последните 2 години. Мултифокален карцином е установен при 13 от пациентите, като 84,61% - също в последните 2 години. Тиреоидит на Хашимото в съчетание с карцином на щитовидната жлеза е установен при 26 от болните, съответно 57,69%, в последните 2 години.

Заклучение: Наблюдава се значително увеличаване на болните, оперирани по повод на тиреоиден карцином. По-подчертано преобладават случаите с диференциран папиларен карцином. Зачестяват формите на непалпиращ се

(микрокарцином), както и тези с мултифокален характер и протеклите в съчетание с тиреоидит на Хашимото, което налага своевременно морфологично уточняване и хирургическо лечение.

II-3.4.

Аргонплазмена резекция на щитовидната жлеза при тиреоидит на Хашимото - начален опит

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

Клиника по гръдна хирургия,

**Клиника по ендокринология,*

***Клиника по патологична анатомия,*

Медицински университет, Варна

Конвенционалната хирургия на щитовидната жлеза изисква налагане на хемостатични инструменти и лигиране на съдове от различен калибър, което е свързано с кръвозагуба, тъканен травматизъм и отнема по-голямата част от оперативното време. Представяме нова хирургическа техника на аргонплазмена резекция, приложена засега при показаните за оперативно лечение форми на тиреоидит на Хашимото, целяща да избегне горепосочените неудобства.

Цел: Да се опише същността на методиката, показанията за извършване, получените резултати и предимствата, като се сравняват с тези при конвенционалната резекция.

Материал и методи: За периода от 1.I. до 1.VI. 2003 г. в Клиниката по гръдна хирургия при Медицински университет, Варна, са приети за оперативно лечение 14 болни с тиреоидит на Хашимото. При 5 (35,7%) от болните е извършена стандартна резекция, а при останалите 9 (64,3%) - аргонплазмена резекция. Всички пациенти са от женски пол, на средна възраст 34,6 години. Показанията за оперативно лечение са били притискане на трахеята от щитовидната жлеза, затрудняващо дишането в първия случай, а в останалите случаи - солитарен възел.

Резултати: Извършени са чрез аргонплазмена резекция - 2 истмектомии с парциална резекция на двата дяла, 4 парциални резекции на

дъл и 3 субтотални резекции на дял. Използваната мощност е била 20W, без необходимост от налагане на инструменти и допълнителна хемостаза. Предимствата на аргонплазмената резекция, които отчитаме, са: липса на кръвене; гладка резекционна линия, без "накъсване" на паренхим; минимално увреждане на остатъчния паренхим, скъсяване на оперативното време.

Заклучение: Макар и инициален, нашият опит показва, че аргонплазмената резекция при определени показания има своето място в хирургическото лечение на заболяванията на щитовидната жлеза.

III-1.1.

Дислипидемия при захарен диабет - ролята на фенофибратите

С. Захариева

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

Болните със захарен диабет имат 2-4 пъти по-висок риск за развитие на коронарна болест на сърцето (КБС) поради наличието на редица рискови фактори при това заболяване, в т. ч. и дислипидемия. Тъй като действието на рисковите фактори за КБС се мултиплицира, дори незначителна по степен дислипидемия може значително да повиши кардиоваскуларния риск при диабетици. Дислипидемията при захарен диабет се характеризира с повишено ниво на триглицеридите (ТГ), понижено ниво на високоплътностния холестерол (HDL-C) и преобладаване на малките плътни LDL частици. На контрола на дислипидемията трябва да се отдава същото значение, както на контрола на хипергликемията при формирането на стратегия за лечението на болни със захарен диабет. Агресивната терапия на диабетната дислипидемия намалява риска от КБС. Клиничните проучвания показват, че фенофибратите са лечение на избор при първична и вторична профилактика на захарния диабет тип 2. Те са особено подходящи при болни с наднормено тегло и инсулинова резистентност, както и с нисък HDL-C. Микронизираният фенофибрат Lipanthyl 200 M значително понижава нивото на

HDL-C и забавя прогресията на атероматозната плака при болни със захарен диабет. Тези данни се подкрепят от редица мултицентрови проучвания, както и от нашия собствен опит.

III-1.2.

Ефекти на аторвастатин върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност - нови доказателствени данни

Вл. Христов

*Клиника по ендокринология,
МБАЛ "Александровска",
Медицински университет, София*

Третият панел на Националната обучителна програма за холестерола в САЩ третира болните с диабет като такива с "еквивалент на ИБС". В чисто практически план това означава, че при болните с диабет прицелните стойности на холестерола са еднакви с тези при болни с доказана ИБС.

Sortis (Atorvastatin) е утвърден и ефективен липидопонижаващ медикамент, с който най-висок процент от болните постигат прицелните стойности на холестерола. Освен характерните за всички статини качества той притежава и редица индивидуални свойства, които обуславят "нелипидните" ползи и които обясняват благоприятните му остри и хронични ефекти при сърдечно-съдови заболявания, надхвърлящи антиатерогенния му ефект. Той намалява тромбоцитната активация и съдовата реактивност, подобрява R-R вариабилитета (предиктор на общата смъртност), подобрява аортния еластичитет и левокамерната систолна функция.

През последните две години станаха известни резултатите от няколко мега-проучвания с аторвастатин: The GReak Atorvastatin Study and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA) и Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Популациите пациенти, включени в тези проучвания, са твърде разнообразни: в първото проучване участват болни с доказана ИБС, в ASCOTT-LLA - бол-

ни с повишено артериално налягане и с общ холестерол, близък до нормалните стойности ($\leq 6,5$ mmol/l), и в CARDS - болни с диабет тип 2 без анамнеза за ИБС. Първоначално планирани като петгодишно - ASCOTT-LLA, и четиригодишно - CARDS, проучванията бяха прекъснати съответно с 3,3 и 2 години по-рано поради безпрецедентни доказателства за благоприятен ефект на аторвастатин върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Такава практика е изключително рядко срещана в медицината на доказателствата и предполага сериозна фактологическа аргументация.

GREACE е проучване, което сравнява обичайната клинична практика в лечението на ИБС в съседна Гърция с лечение с аторвастатин до прицелни стойности. Дългосрочното агресивно лечение на болните с ИБС с аторвастатин до постигане на прицелни стойности редуцира значимо общата и коронарната смъртност, коронарната заболяемост и инсулта в сравнение с болните, които получават "обичайно" лечение. Сърдечно-съдовите усложнения, и по-специално коронарната болест и инсултът, са най-честите причини за смърт до 75% при болните с диабет тип 2. Натрупващите се данни от медицината на доказателствата налагат преосмисляне и по-широко приложение на ефективни липидопонижаващи средства в практиката на ендокринолога.

III-2.1.

Лечение и дългосрочно проследяване с ^{131}I на болни с диференциран тиреоиден карцином - класически подход и неговите ограничения

Т. Хаджиева, Р. Ковачева*

Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение,

**Клиничен център по ендокринология и геронтология,*

Медицински университет, София

Успешното лечение на папиларния и фоликуларния тиреоиден карцином, дори във фаза

на хематогенна дисиминация се дължи на съхраненото свойство на туморните клетки да натрупват ^{131}I вместо стабилния ^{129}I . Туморните клетки каптират радиоioda 10-100 пъти по-малко от нормалната тиреоидна тъкан. Класическият подход за успешно лечение чрез интензификация на каптацията налага продължителна 4-6-седмична ендогенна TRH-TSH стимулация (TSH над 50 mIU/l). Изложени са схемите за прекратяване на лечението с редица важни медикаменти, поддържащи сърдечно-съдовата система, антипсихотични, антипаркинсонични средства, транквианти, сънотворни, йодсъдържащи контрастни вещества, приемането на които компрометира лечението. Прилага се диетичен режим. Наложеният хипотиреоидизъм предизвиква сънливост, адинамия, нарушение в терморегулацията, отоци и др., които силно ограничават работоспособността и нарушават в различна степен качеството на живота. Показани са схемите на лечение и дългосрочно проследяване чрез целотелесно скениране с ^{131}I и туморния маркер тиреоглобулин в условията на хипотиреоидизъм, които се налагат два пъти годишно в първите пет години, а по-късно през 3-5 години до 25 години след лечението. Чрез индивидуален подход, смяна на неотложните медикаменти и грижи за болния периодите на хипотиреоидизъм стават поносими и вече над 50 години неотменно се практикуват при лечението на тиреоидния карцином. Приложението на рекомбинантния TSH при лечението и проследяването на болни с ^{131}I е съвременният подход, който премахва нефизиологичните състояния и лекарствени ограничения, подобрява качеството на живота на болните и запазва работоспособността на оздравелите пациенти от тиреоиден карцином.

III-2.3.

Резултати от приложението на рекомбинантен човешки TSH преди радиоiodотерапия на болни с диференциран тиреоиден карцином на супресивно лечение с левотироксин

Р. Ковачева*, **Т. Хаджиева****,
Г. Кирилов*, **Б. Лозанов***

**Клиничен център по ендокринология
и геронтология,*

***Клиничен център по нуклеарна медицина и
лъчелечение,
Медицински университет, София*

Рекомбинантният човешки ТСХ (rhTSH) се прилага при проследяване на персистиращ или рецидивен диференциран тиреоиден карцином (ДТК) с оглед елиминиране симптомите на хипотиреоидизъм след спиране на супресивно лечение с L-T₄.

Цел на проучването е да установи ефектът на rhTSH за стимулиране на радиоiod-каптация (РЙК) в тиреоиден остатък и/или злокачествена тиреоидна тъкан при болни с метастатичен ДТК.

Изследвани са 10 болни - 4 жени и 6 мъже, средна възраст 53 години, с ДТК (7 папиларни, 2 фоликуларни и 1 Хъртел-клетъчен), подлежащи на радиоiodтерапия (РЙТ). Девет от тях са с данни за тиреоиден остатък, лимфни възли и/или далечни метастази от диагностичния целотелесен скен (дЦС) и от КТ. Един болен с инвазивен tall cell папиларен карцином е с негативен дЦС, но повишен Tg. Серумният TSH е измерен преди и два дни след инжектиране на rhTSH. Tg е определен преди инжектиране на rhTSH, на 3-ия и 6-ия месец след РЙТ.

Не се установиха сериозни странични ефекти от приложението на rhTSH. След прилагане на rhTSH серумният TSH се повиши до 156,5 + 60,9 mIU/l и стимулира РЙК при 8 от 10 болни. Изходният Tg беше повишен при 6 болни и се понижи на третия месец след РЙТ при 2 от тях. На пост-терапевтичния ЦС се установиха: 1. Допълнителни метастатични лезии при 3 болни с позитивен дЦС; 2. Нодуларни белодробни метастази при 1 болен с негативен дЦС; 3. Идентичен образ с дЦС при 4 болни; 4. Негативен образ при 1 болен с позитивен дЦС.

В заключение, прилагането на rhTSH е ефективен и безопасен метод за стимулиране на РЙК при пациенти с тиреоиден остатък и/или персистиращ или рецидивен ДТК, провеждащи супресивно лечение с L-T₄.

IV-1.1.

Захарен диабет и заболявания на сърцето

В. Сиракова

*Първа клиника по кардиология,
Катедра по вътрешни болести,
Медицински университет, Варна*

Честотата на захарния диабет, и специално на тип 2, който съставлява около 90% от диабетната популация, се увеличи през последните десетилетия бързо в целия свят. Сърдечно-съдовите заболявания са причина за над 60% от общата смъртност и 77% от всички хоспитализации при диабетици. В Европа всеки пети болен, който бива лекуван от кардиолог, е диабетик.

Отражението на диабета върху сърцето включва широк спектър субклинични и клинични форми, които могат да бъдат класифицирани в три групи - коронарна атеросклероза, диабетна кардиомиопатия и диабетна автономна невропатия. Обсъдени са патогенетичните връзки между инсулиновата резистентност, диабета, хипертонията, хиперлипидемията, нарушенията в коагулацията и фибринолизата и заболяванията на сърцето. Резюмирани са диагностичните методи и алгоритми, с които разполага съвременната клинична практика за ранно откриване на сърдечните усложнения при диабетици.

Направен е обзор на терапевтичните стратегии при сърдечна патология при диабетици. Акцентира се върху алармиращия факт, че съвременните методи на лечение на сърдечно-съдовите заболявания са значително по-малко ефективни при диабетици в сравнение с недиабетици. Представени са първите резултати от Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Това проучване има за цел да направи системен анализ на начините, по които се извършва диагностицирането и лечението на сърдечните усложнения на диабета, в колаборацията на кардиолози и ендокринолози в цяла Европа.

IV-1.2.

Възможности за контрол на съдовите усложнения при захарен диабет с лизиноприл (Диротон)

С. Торбова

НМТБ "Цар Борис III", София

Съдовопротективните ефекти на лизиноприл (Диротон) включват подобрена хемодинамика, хемореология, аортен еластицитет, забавяне и регресия на съдовото ремоделиране и миокардната фиброза, антиоксидантен ефект и др. Лизиноприл забавя прогресията на диабетната ретинопатия, подобрява неврофизиологичните показатели при лица с диабет тип 1 и периферна невропатия, намалява скоростта на албуминовата секреция с 40 до 60%. Лизиноприл (Диротон) е с доказан ренопротективен ефект при диабетици със и без хипертония, с микро- и нормоалбуминурия, както с начална, така и с напреднала нефропатия. Резултатите от клиничните проучвания показват, че лизиноприл (Диротон) има по-широки от клас-ефекта на АСЕ-инхибиторите възможности за контрол на съдовите усложнения при захарен диабет.

IV-2.1.

Метаболитен синдром при пациенти със захарен диабет тип 2

П. Каменова, Д. Коев,

Л. Даковска, Г. Кирилов

Клиника по диабетология,

Клиничен център по ендокринология

и геронтология, София

Цел: Метаболитният синдром се разглежда като връзка между захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдовата болест. Ние изследвахме характеристиката на метаболитния синдром при пациенти със захарен диабет тип 2.

Материал и методи: 63 пациенти (29 мъже, 34 жени), на средна възраст $52,0 \pm 8,7$ години, давност на диабета $4,8 \pm 3,9$ години, BMI $31,5 \pm 5,3$ kg/m² участваха в проучването. Петна-

десет лица с нормален глюкозен толеранс (СЗО критерии), съпоставими по възраст ($50,1 \pm 15,4$ години) и BMI ($30,9 \pm 6,0$ kg/m²), бяха контролна група по отношение на инсулиновата чувствителност. Тя бе определена с хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество усвоена глюкоза (M). Метаболитният синдром бе дефиниран по наличието на ≥ 2 критерия (СЗО, 1999).

Резултати: 77,8% от пациентите бяха с метаболитен синдром. Честотата бе по-висока при жените диабетици (88,2%), отколкото при мъжете диабетици (65,5%). Дислипидемията беше най-честият сърдечно-съдов рисков фактор при мъжкия пол, а артериалната хипертония - при женския. Пациентите с метаболитен синдром се характеризираха с по-високо систолично артериално налягане - 156 ± 24 срещу 118 ± 13 mm Hg, диастолично артериално налягане - 101 ± 14 срещу 79 ± 5 mm Hg, BMI - $33,2 \pm 6,0$ срещу $25,6 \pm 3,0$ kg/m², обиколка талия - $105,1 \pm 14$ срещу $90,5 \pm 9,1$ cm, $p < 0,001$; инсулин на гладно - $16,7 \pm 10,2$ срещу $8,7 \pm 4,5$ mIU/l, триглицериди - $2,4 \pm 1,4$ срещу $1,3 \pm 0,6$ mmol/l, $p < 0,01$. Инсулиновата чувствителност бе по-ниска при пациентите с метаболитен синдром - $M 3,088 \pm 1,839$, сравнена с тази на пациентите без метаболитен синдром - $M 6,892 \pm 3,362$ и контролната група - $M 6,296 \pm 3,176$ mg/kg/min, $p < 0,001$.

Заклучение: Основните компоненти на метаболитния синдром при тази представителна група на захарен диабет тип 2 са инсулинова резистентност, хипертония, централно затлъстяване и хипертриглицеридемия. Лечение на всички рискови фактори е наложително за подобряване сърдечно-съдовата прогноза на тези пациенти.

IV-2.2.

Метаболитен синдром – корелация между хронично възпадение, C-reactive protein и лептин

М. Христова, Д. Тончева,

Л. Коева, Г. Чалдъков

Медицински университет, Варна

Съвременни клинични и фундаментални изследвания посочват ролята на цитокини и други

медиатори на възпалението в патогенезата на метаболичния синдром. Ние изследвахме болни с метаболичен синдром ($n = 142$); при 98% от тях установихме наличие на фокални инфекции. При 21 от тези пациенти изследвахме възпалителния маркер C-reactive protein и установихме повишени стойности в сравнение със здрави контроли. Също така серумните нива на лептин бяха изследвани при 23 пациенти, сравнени с 10 здрави лица.

Установихме статистически значимо повишени стойности на този адипокин в сравнение с контролите. Получените резултати показват вероятната патогенетична роля на хроничния възпалителен стрес в развитието на метаболичния синдром, което предполага терапевтични възможности на антивъзпалителни лекарства. Наши предварителни резултати от прилагането на такива лекарства на пациенти с метаболичен синдром посочват статистически значимо понижаване на BMI, серумните нива на лептина, както и намаляване по площ и плътност на общата, подкожната и висцералната мастна тъкан, измерена с КАТ.

IV-2.3.

Редуциране на гастроинтестиналните странични ефекти на Orlistat (Xenical) с прибавяне на *Plantago ovata* (Mucofalk)

Д. Димитров, Л. Коева

*Клиника по ендокринология,
Медицински университет, Варна*

Ефектът на Orlistat (Xenical) в лечението на наднорменото тегло е добре известен и потвърден в редица дългогодишни многоцентрови, мултинационални проучвания. Повечето от лекуваните с Orlistat пациенти имат гастроинтестинални странични ефекти като диария, мастни изпражнения и незадържане на изпражненията.

Цел на настоящото проучване е да се проследи ефектът на прибавяне на *Ispaghula husk* - семена от *Plantago ovata* (Mucofalk) към терапията с Orlistat. 10 g от *Ispaghula*, разтворени в 150 ml вода, бяха давани три пъти на ден един

час след приема на Orlistat при 10 пациенти със затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) в продължение на три месеца. Честотата и интензитетът на гастроинтестиналните странични ефекти бяха регистрирани посредством точкова система.

Гастроинтестиналните странични ефекти намаляха значимо в края на първата седмица и този ефект се задържа до края на лечението.

В заключение, добавянето на *Ispaghula husk* към терапията с Orlistat е ефективно и безопасно допълнително средство за редуциране на гастроинтестиналните странични ефекти на Orlistat, като запазва основния антиобезитетен ефект на препарата.

IV-2.4.

Клинични проучвания с перга при пациенти със затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс

Е. Петков

Съюз на апитерапевтите в България

Пергата е пчелен продукт, складиран от пчелите в килийките на питите, и се използва в медицинската практика като храна, лекарство и за профилактика на определени заболявания.

Целта на настоящото проучване е да се оцени ефектът на пергата при пациенти със затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс. Как се повлияват общопсихичният синдром и показатели като индекс на телесна маса, холестерол, триглицериди и кръвна глюкоза?

Проведе се клинично наблюдение на 19 болни от затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс. Седем болни бяха със захарен диабет тип 2, неинсулинозависими и 11 - с влошен глюкозен толеранс. Стремежът беше болните със затлъстяване да са с индекс на телесна маса (BMI) повече от 30 kg/m^2 . Средната възраст на болните беше $62,3 \pm 6,0$ години, 10 мъже и 9 жени. Проучването се проведе за 30 дни с доза по 10 g перга сутрин и вечер след храна, средно 620 g на болен. По време на проучването пациентите не са вземали фибрати, йоннообменни смоли и статини. Болните от захарен диабет тип 2 през целия месец бяха на нормална

та си хипогликемизираща терапия - 3 болни на Diaprel и Siofor, 1 болен на Novonorm и 3 - на Maninil. Всички болни бяха на нормолипидна и нормокалорична диета.

Основно се повлия общият психосоматичен синдром при над 60% от болните. Отчете се намаляване на индекса на телесна маса, холестерола и триглицеридите, а кръвната захар се задържа в рамките на добрия контрол. Изследването показва, че пергата спомага за редуцията на наднормената телесна маса, което е основно терапевтично стъпало при преддиабет или клинично изявен неинсулинозависим захарен диабет, а подобряването на липидния профил в хода на това отслабване допринася неминуемо за намаляване на кардио-васкуларната заболеваемост и смъртността в бъдеще.

Съвременното терапевтично поведение при затлъстяване и неинсулинозависим диабет изисква продължителен комплекс от лечебни стратегии в комбинация с подходящ поведенчески подход за оптимално редуциране на наднормената телесна маса. Пергата напълно се вписва в хранителния режим за подобряване на качеството на живота и отдалечаване на диабетните усложнения.

V-1.1.

Характеристики на диабета в Македония

М. Богоев

*Клиника по ендокринология,
Медицински факултет, Скопие, Македония*

Проучването бе проведено в 13 центъра на 5 региона на Македония и обхвана 7963 пациенти с диабет.

Резултатите показаха, че:

- 83% от изследваните имат захарен диабет тип 2; 2,9% имат тип 1; докато другите типове диабет са разпространени при 8% от изследваните.

- 57% са жени, а останалите са мъже (43%). Основната част от пациентите (37%) са във възрастовата група 60-70 години, следвани от 28% във възрастовата група 50-60 години.

- Основната група (42%) са с давност на диабета под 5 години и 29% са с давност от 5 до

10 години.

- Най-често се срещат сърдечно-съдовите усложнения: 43% имат хипертония, 25% имат сърдечна недостатъчност и 26% имат ИБС. Дислипидемия се среща при 20% от изследваните диабетици. Другите диабетни усложнения са разпределени, както следва: 33% с ретинопатия, 15% с катаракта, 20% с невропатия и 5% с нефропатия.

- Целите, поставени в St. Vincent, са постигнати при 17,5% от пациентите по отношение на гликемичния контрол, при 6,9% по отношение на HbA_{1c}, при 15,2% по отношение на холестерола и при 31,6% по отношение на триглицеридите.

- Само 3% от пациентите сами са мониторирали кръвната си захар еднократно, а 40% никога не са го правили, докато за 5% липсват данни. При 5138 пациенти е било извършено обучение по отношение на хипогликемиите, други 6641 са били обучени в грижи за краката, 7120 - относно диетата, и 6200 - относно усложненията.

- Нивата на HbA_{1c} са били контролирани при 25% от пациентите. При 6% нивата са били под 7 mmol/l, докато данни за 75% от хората липсват. BMI от 25 до 30 е бил намерен при 47%, повишени триглицериди - при 34%, а холестерол 6-7 mmol/l е бил открит при 27% от пациентите.

- Систоличното АН е било 90-100 mm Hg. Нивата на креатинина са между 60 и 70 mmol/l.

- Най-честите симптоми, след първоначалната регистрация, са периферна невропатия при 24% от пациентите, болки в гърдите при 18%, клаудикация при 11% и ортостатична хипотония при 4%.

V-2.1.

Диабет и атеросклероза - епидемиология, патофизиология, лечение

Вл. Христов

*Клиника по ендокринология,
МБАЛ "Александровска",
Медицински университет, София*

Усложненията, дължащи се на атеросклероза, причиняват висок процент заболеваемост и смъртност при болните от захарен диабет. Въп-

реки тяхната честота и тежест адекватното лечение все още е проблематично. В настоящата лекция са включени данни, обхващащи продължителен период от време според MEDLINE и EMBASE, използващи рандомизирани, двойно-слепи, контролирани доказателствени проучвания. Според по-голямата част от тях контролът на артериалното налягане, антилипемичната терапия, инхибицията на ангиотензин-конвертиращия ензим и антитромботичното лечение редуцират риска от сърдечно-съдови усложнения. Налага се същественият извод, че само агресивните многофакторни превантивни интервенции могат да редуцират сърдечно-съдовия риск при болните от захарен диабет.

VI-1.1.

Постпрандиалната хипергликемия и ИБС - прекъсване на връзката

И. Цинликов

Клиника по вътрешни болести и ендокринология, Университетска болница, Плевен

През последните години бяха натрупани явни доказателства за наличието на положителна връзка между постпрандиалната хипергликемия и риска от ИБС. От тези данни следват няколко важни извода за вероятния ефект от лечение, понижаващо постпрандиалната гликемия по отношение на превенцията на ИБС. Понижението на постпрандиалната гликемия води до намаление на риска от ИБС не само при индивиди със захарен диабет, но и сред индивиди с нарушен глюкозен толеранс. Намаляването на риска от ИБС до голяма степен зависи от изходните стойности на кръвната глюкоза, като по-голямо намаление на кръвната глюкоза води до по-голямо понижаване на риска от ИБС.

Проучването STOP-NIDDM показва, че акарбозата намалява риска от ИБС и риска от прогресиране на намаления глюкозен толеранс към захарен диабет тип 2.

Целта на това проучване е да покаже най-важните резултати, следващи новите открития в тази област.

VI-2.2.

Хипогликемичен синдром при деца и юноши

К. Коприварова

Категра по педиатрия, СБАЛДБ, Медицински университет, София

Хипогликемичният синдром е хетерогенен и се среща много често в детската възраст. Много от наследствените и придобитите веществообменни заболявания се манифестират с хипогликемия и тя придружава еволюцията им, дори и при провеждано лечение на основното заболяване. Кръвната глюкоза е най-динамичният показател в кръвта, променящ се от ендогенни и екзогенни фактори. Съществуват различни класификации на хипогликемичния синдром, но основно се свързва с нормална или повишена инсулинова секреция. Хиперинсулинизмът в кърмаческата и ранната детска възраст най-често се дължи на генни мутации (засега известни 4), които са отговорни за синтеза, обема на инсулиновата секреция, както и нарушение в отделните ѝ фази. Съвременното лечение на такива състояния, особено в неонаталния и ранния кърмачески период, е насочено към отваряне на К (АТР) канали или активиране, блокиране на Са канали. Терапевтичното поведение се определя от доказани или подозирани генни дефекти и клиничната картина. Хипогликемичният синдром, протичащ с нормална и дори намалена инсулинова секреция, най-често придружава наследствени обменни заболявания като гликогенози, непоносимост към левцин, заболявания, свързани с нарушение в β -окислението и карнитиновия цикъл.

Всяко състояние, при което се установява епизодично или постоянно ниско ниво на кръвната глюкоза, изисква точна диагноза, клинични и молекулярно-генетични изследвания и патогенетично лечение с оглед предотвратяване на последствията на хипогликемията в по-късната възраст.

VI-3.1.

Променя ли се физическият капацитет на младежи със захарен диабет тип 1?

В. Сиракова, Й. Йотов, В. Йотова*

Първа клиника по кардиология,
Катедра по вътрешни болести,
*Клиника по ендокринология,
Катедра по педиатрия,
Медицински университет, Варна

Болните със захарен диабет (ЗД) имат мален функционален капацитет поради нарушена автономна сърдечно-съдова регулация, периферна невропатия и миопатия и др., което корелира значимо с контрола на гликемията.

Цел на проучването е да се оцени чрез велоергометричен тест (ВЕТ) физическият капацитет на млади диабетици със захарен диабет тип 1 и да се сравни с този на здрави контроли.

Материал и метод: Двадесет и пет диабетици (15 мъже и 10 жени), на средна възраст $22,8 \pm 3,1$ години и с давност на ЗД средно 12 години и 49 подбрани по пол и възраст здрави контроли (29 мъже и 20 жени) на средна възраст $22,9 \pm 2,8$ години проведоха ЕКГ-контролиран максимален ВЕТ по модифициран протокол на СЗО с начална мощност на натоварване 25W и последваща промяна с 25W на всеки 3 минути. Бяха измервани сърдечна честота (СЧ) и артериално налягане (АН) на всяко стъпало на натоварване и беше изчислено двойното произведение (ДП). Бяха проследени оплакванията по време на натоварването и в покой.

Резултати: Физическият капацитет на двете групи е представен в долната таблица:

Показатели	ЗД тип 1		Контроли	
	мъже	жени	мъже	жени
Времетраене на ВЕТ	$16,9 \pm 1,8^*$	$10,9 \pm 2,5^*$	$21,2 \pm 1,6$	$12,7 \pm 1,7$
Изходна СЧ	$84,8 \pm 14,3$	$96,4 \pm 16,4^*$	$76,4 \pm 14,1$	$79,7 \pm 13,1$
Изходно САН	$122,8 \pm 11,6$	$115,0 \pm 14,0$	$124,2 \pm 10,1$	$113,1 \pm 16,9$
Изходно ДАН	$79,2 \pm 9,1$	$76,4 \pm 8,9$	$80,4 \pm 6,9$	$73,5 \pm 8,5$
Изходно ДП $\times 10^2$	$104,4 \pm 21,2$	$111,2 \pm 24,8^*$	$94,6 \pm 17,5$	$91,0 \pm 24,9$
СЧ в края на ВЕТ	$167,6 \pm 15,4$	$167,8 \pm 12,4^*$	$174,7 \pm 15,4$	$179,9 \pm 15,0$
САН в края на ВЕТ	$185,0 \pm 23,3$	$159,6 \pm 19,8$	$183,5 \pm 19,6$	$154,4 \pm 17,4$
ДАН в края на ВЕТ	$75,2 \pm 17,9^*$	$71,1 \pm 17,7^*$	$61,9 \pm 15,9$	$55,7 \pm 14,6$
ДП в края на ВЕТ $\times 10^2$	$309,6 \pm 44,5$	$269,6 \pm 50,5$	$320,9 \pm 46,0$	$277,7 \pm 39,0$

* $p < 0,05$ ЗД тип 1 vs контроли

Хемодинамичните показатели на диабетиците на всяко стъпало на натоварване са по-високи от съответните на здравите им връстници. Процентно нарастването на АН и ДП при диабетици е също по-голямо. Всички преустановиха педалирането поради умора. Не се регистрираха значими ST-T промени или ритъмни/проводни нарушения.

Заклучение: Младежите със ЗД тип 1 имат значимо по-нисък физически капацитет от техните връстници. Те имат по-високи изходна СЧ и хемодинамични показатели на всяко стъпало на натоварване, което може да се дължи на нарушена автономна регулация с превалиране на симпатиковата нервна система.

VI-3.2.

Захарен диабет и неалкохолен мазен черен дроб в детска възраст

В. Цанева, М. Георгиева-Шакола, В. Бояджиев, В. Йотова

Катедра "Педиатрия",
Университетска болница "Св. Марина", Варна

Неалкохолният мазен черен дроб (НАМЧД) е честа, но недостатъчно проучена чернодробна болест. Това е кликопатологичен синдром с широк спектър от хистологични промени и клинични белези. Чернодробната стеатоза е доброкачествено нарушение, но неалкохолният стеатохепатит може да прогресира до цироза и до смъртен изход в 25% и 10% респективно. Има малко съобщения за тези състояния при деца, особено когато са комбинирани с други заболявания.

Целта на проучването е да се определи честотата на НАМЧД при деца със захарен диабет тип 1, неговите клинични белези и лечение.

НАМЧД е проучен сред децата със захарен диабет тип 1 в Специализираната клиника по детска ендокринология и гастроентерология, Медицински университет, Варна, за периода 1992-2002 г. Диагнозата е поставена въз основа на повишените трансаминази и патологична ехографска находка. Направени са изследвания за болестта на Wilson, хронични В и С хепатити,

липиден профил. Приложена е антиоксидантна терапия (витамин Е), урсодеззоксихолева киселина и хепатопротективна терапия.

Сред 241 педиатрични пациенти със захарен диабет тип 1 при 12 е установен НАМЧД. Това са 8 момчета и 4 момичета, на възраст от 7 до 18 години, средна възраст 14,25 години. Средната честота е 4,98%. Давността на захарния диабет е от 0 до 15 години, средно 6,75 години. Само един пациент е със затлъстяване. Всички деца с НАМЧД са с хепатомегалия, а едно - и със спленомегалия. Всички имат повишени серумни трансаминази и негативни тестове за болестта на Wilson, В и С хепатит. Липидният профил е абнормен в 5 случая: 5 с данни за хиперхолестеролемия и 1 - с хипертриглицеридемия. Всички деца имат ехографски данни за чернодробна стеатоза.

Ефектът от лечението е контролиран клинично, биохимично, ехографски след 1-3 месеца - при всички е налице значително подобряване.

НАМЧД се диагностицира при деца със захарен диабет тип 1. Той има различни клинични прояви и може да се лекува успешно, ако се докаже своевременно и точно.

VI-3.3.

Тенденции в честотата на затлъстяването в предпубертетна възраст. Съпоставка с наскоро предложените стандарти за международни сравнения

В. Йотова, В. Цанева, К. Петрова*

Катедра по педиатрия и медицинска генетика,

**Катедра по хигиена и екология,*

Медицински университет, Варна

Данните относно динамиката на детското затлъстяване в страните, преживяващи социално-икономически преход, са оскъдни.

Цел: Да се проучи динамиката в честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред ученици в предпубертетна възраст, използвайки международната дефиниция според ИТМ (Т.

Cole et al., 2000). Да се сравнят получените резултати с обичайните методи на дефиниране.

Методи: Анализирани са данните за ИТМ на 9-годишна възраст от 2 проучвания. Група 1 включва 1162 ученици, родени през 1980-1982 г., участвали в лонгитудинално проучване. Група 2 се състои от 724 ученици, родени през 1992 г. Събрани са данни относно ръста и теглото на родителите, образованието им, числеността на семейството и др.

Резултати: Средният ИТМ на момчетата ($17,06 \pm 2,4$ спрямо $17,12 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$) и на момичетата ($17,15 \pm 2,9$ спрямо $16,97 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$) не се отличават. Налице е сигнификантно увеличение в честотата на затлъстяването сред момчетата - 3,2% спрямо 6,7% ($p = 0,015$). Честотата при момичетата е сходна - 4,9% спрямо 3,8%. При наднорменото тегло няма сигнификантни разлики. Рисковите фактори не се променят с времето, като се отбелязва сигнификантно по-висок ИТМ при двамата родители на момчетата и при бащите на момичетата със затлъстяване. При децата с наднормено тегло все по-често се установява заседяване пред телевизора ($p = 0,008$) и по-малка численост на семейството ($p = 0,004$). Сравнението на международните стандарти съответно с 90-и (наднормено тегло) и 95-и перцентил (затлъстяване) за ИТМ показва сходни данни за затлъстяването, но сериозно надценява наднорменото тегло (8,8% спрямо 5,2%, $p = 0,001$), особено в група 1.

Заключение: Затлъстяването сред момчетата се е увеличило през последните 10 години. Макар че предлаганите стандарти са удобни за международни сравнения, те не премахват необходимостта от изработване и осъвременяване на национални референтни стойности.

VI-3.4.

Влияние на гликемичния контрол и продължителността на диабета върху серумните нива на инсулиноподобния растежен фактор 1 при деца и юноши

М. Аршинкова, К. Коприварова, Г. Кирилов*, З. Абаджиева*

*Категра по педиатрия,
СБАЛДБ "Княгиня Евдокия"*

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

Инсулиноподобният растежен фактор 1 (IGF-1) играе важна роля в глюкозната хомеостаза на човека, и особено при пациентите със захарен диабет тип 1. Често се установяват намалени серумни нива на IGF-1 при пациенти с лош метаболитен контрол.

Цел на настоящото проучване е да се изследват серумните нива на IGF-1 при деца и юноши със захарен диабет тип 1 през различните възрастови периоди и да се анализира връзката им с гликемичния контрол и еволюцията на заболяването.

Материал и методи: От май 2001 г. до декември 2002 г. в Клиниката по диабет на СБАЛДБ са изследвани 130 деца и юноши със захарен диабет и 67 контроли на възраст от 1 до 18 години. Всички деца са разделени в 5 групи според възрастта и пубертетното им развитие.

Определянето на тоталните серумни концентрации на IGF-1 беше извършено по имунорадиометричен метод след предварителна екстракция на свързващите протеини с acidethanol (IGF-1 IRMA kit, IMMUNOTECH). Гликираният хемоглобин (HbA_{1c}) се изследва с DCA 2000 (Hemoglobin A_{1c} Reagent kit), референтни стойности - 4,2-6,5 %.

Резултати: Серумните нива на IGF-1 при контролите и децата с диабет са възрастово зависими. Те се увеличават по време на детството с пик през пубертета - IV и V степен ПР по Та-

нер. Серумните концентрации на IGF-1 са статистически значимо намалени при пациентите с диабет в сравнение с контролите във всички възрастови групи с изключение на II група (4-8 години). Установи се отрицателна корелация между серумните концентрации на IGF-1 и HbA_{1c} при децата и юношите с диабет ($r = -0,23$, $p = 0,01$). Намери се и негативна корелация между серумните концентрации на IGF-1 и продължителността на заболяването при пациентите с диабет ($r = -0,38$, $p = 0,001$) след отчитане на влиянието на възрастта.

Заклучение: Резултатите от нашето проучване потвърждават ролята на гликемичния контрол и продължителността на заболяването за намалените серумни концентрации на IGF-1 при децата и юношите със захарен диабет тип 1. Използването на rhIGF-1 би намерило място в комплексното лечение на пациентите с лош метаболитен контрол и изоставане в растежа.

VI-3.5.

Тиреоидна функция и антитела при майки на деца с патологични резултати от Неонаталната тиреоидна скрининг програма (НТС)

И. Стоева, Л. Желева, Г. Динева
Университетска детска болница, София

Цел: Провеждане на пилотно проучване върху антителния статус и тиреоидната функция на майки, чиито деца са с отклонени резултати от НТС-програмата с оглед установяване общата честота на отклоненията сред майките, тяхното естество и възможната им връзка с тиреоидните нарушения, открити при децата им.

Материал и методи: Изследвани са 107 майки и техните деца. Критерии за включване: Доказана отклонена тиреоидна функция при новороденото между 3-и и 5-и ден след раждането чрез НТС (ТСХ в суха капка кръв над 15 IE/l). ТАТ и МАТ в серума са определяни чрез количествен метод (ELISA, фирма DSL), ТСХ, T_4 , ТСГ, Тг - чрез Делфия. Естеството на тиреоидните отклонения при децата е определяно при преоцен-

ката на диагнозата след навършване на 2-годишна възраст на фона на спряно лечение с L-тироксин за минимум 1 месец.

Резултати: Общо 68 от 107 изследвани майки показват различни отклонения в тиреоидните параметри. При 21 от тях се касае за изолирано повишаване на концентрациите на ТСГ, което най-вероятно е свързано с повишеното ниво на полови стероиди по време на бременността и след раждането. След изключване на тази група остават 47 (43,9%) различни по степен и съчетание тиреоидни отклонения при общо 31 майки (29% от проучваната група). Повишени концентрации на ТАТ и МАТ се установяват общо при 21 (19,6%) от майките. Отклонение в концентрациите на ТСХ и тиреоидните хормони има общо при 20,6%, като най-често се среща повишеното ТСХ ($n = 13$), последвано от потиснатото ($n = 5$). Отклонение в T_4/F_4 има общо при 8 (7,4%). Само 7,5% са със съчетано нарушение в тиреоидните антитела и ТСХ и T_4 . Децата на 21 от майките са с персистиращи отклонения на тиреоидната функция: постоянна форма на вроден хипотиреозидизъм, налагаща доживотно лечение с L-тироксин, се доказва при 13 от децата, а персистиращи идиопатични хипертиреотропинемии са налице при 8. Преходни тиреоидни отклонения се установиха при 10 от децата.

Заклучение: Трайни отклонения в тиреоидната функция на децата се обективизират при 19,6%, като само при 12,1% се касае за постоянен хипотиреозидизъм, изискващ задължително субституиращо лечение с L-тироксин. Недобре контролирано заболяване на щитовидната жлеза при майката повишава риска от отклонения и при детето. Изследването на щитовидната функция при майките на деца с отклонения от НТС е целесъобразно и помага при изясняването на формата на заболяването и при детето. Необходимо е провеждането на проспективни проучвания, централна съвместна регистрация на отклоненията както при майките, така и при децата.

Благодарност: към Фондация за деца с вродени заболявания, Цюрих, А. Джурджевич, В. Карамфилов (ЛКБ, Виена) за предоставянето на реактиви за определяне на ТАТ и МАТ като дарение.

VI-3.6.

Повишена дисперсия на QT-интервала (QTd) и на коригирания QT-интервал (QTdc) при болни от захарен диабет тип 1

И. Домусчиев

*Отделение по ендокринология,
Медицински институт - ЦКБ - МВР, София*

Повишената дисперсия на QT-интервала (QTd) и на коригирания QT-интервал (QTdc) е важен предиктор за сърдечни аритмии и внезапна сърдечна смърт.

Целта на това изследване е да се проучи значението на тези два показателя за диагностицирането на сърдечната автономна невропатия при диабетичите тип 1.

Материал и методи: Изследвани са 40 пациенти със захарен диабет тип 1 и 20 здрави лица (контроли). Всички диабетичи са със сърдечно-съдова автономна дисфункция, установена с помощта на тестовете на Ewing. QTd е измерена от стандартна 12-канална ЕКГ. QTdc е изчислена с помощта на формулата на Bazett.

Резултати: QTd и QTdc са сигнификантно по-високи при диабетичите тип 1 със сърдечно-съдова автономна дисфункция в сравнение със здравите контроли.

Заклучение: QTd и QTdc представляват лесен и бързо осъществим скрининг-тест за откриването на диабетичи тип 1, които имат висок риск за сърдечни аритмии и внезапна сърдечна смърт. Тези два параметъра правят лоша прогнозата на захарен диабет тип 1.

VII-1.1.

Адипонектин - новият метаболитен регулатор в семейството на адипоцита

Д. Коев

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология и геронтология "Акад. Ив. Пенчев", София

В последните 10 години стана ясно, че мастната тъкан не е само инертно депо на триглицериди, а е източник на редица хормоноподобни пептиди, които са обединени от термина адипоцитокени. Установи се, че някои от тях, като лептина, тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- α), резистина и в последно време адипонектина, играят важна роля в регулацията на метаболизма и обясняват връзката между затлъстяването и инсулиновата резистентност. Докато лептинът, TNF- α и резистинът са повишени при затлъстяване и се свързват с инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, то адипонектинът за разлика от тях е понижен при затлъстяване и се увеличава при редукция на телото. Висцералната мастна тъкан е главното депо на свободни мастни киселини. Увеличеното количество на тази тъкан повишава нивото на свободните мастни киселини в серума, но намалява серумното ниво на адипонектина поради намалената експресия на адипонектинови гени в нея, а това води до потискане на инсулиновото действие в черния дроб, мускулите и другите периферни тъкани, т. е. до инсулинова резистентност. Адипонектинът в серума е по-висок при жените. С напредване на възрастта се отбелязва нарастване на адипонектина в серума. Преразпределянето на мастната тъкан при жените от андрогенен (висцерален) тип в гиноиден (глутеофеморален) тип подобрява инсулиновата чувствителност, докато нарастването на адипонектина с напредването на възрастта увеличава инсулиновата резистентност - това са механизми, които могат да намерят обяснение в различното серумно ниво на адипонектина като регулатор на инсулиновата чувствителност. Развитие на захарен диабет при затлъстели лица е свързано с понижаване на адипонектиновата кон-

центрация в серума, а прилагането на тиазолидиндиони (Troglitazone, Rosiglitazone) повишава нивото на адипонектина и така намалява инсулиновата резистентност и подобрява диабетния контрол. При генетично предразположени към диабет опитни животни и етнически общности (индианците пима) серумният адипонектин е понисък. Прилагането на адипонектин при такива опитни животни води до подобряване на инсулиновата чувствителност и до по-рядко развитие на диабет. Адипонектин повлиява липидната обмяна. Понижението му в серума понижава HDL-холестерола, повишава триглицеридите и атерогенните малки, плътни LDL-частици. От друга страна, пониженият адипонектин се съчетава с повишено производство на проинфламаторните протеини интерлевкин-6, TNF- α , C-реактивен протеин. По този механизъм адипонектинът потиска възпалителните процеси, а може би - и атерогенезата чрез потискане на миграцията на моноцитите и тяхното превръщане в пенести клетки. Възможно е адипонектинът да играе роля за предпазване от атеросклероза. При болни с исхемична болест на сърцето адипонектинът е понижен в сравнение със здравите лица на същата възраст.

VIII-1.1.

Ендокринни аспекти на нормалния пубертет

Ф. Куманов, А. Томова

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Пубертетът е период от развитието, през който се оформят вторичните полови белези и настъпва ендокринна и екскреторна зрелост на гонадите. Това е един изключително сложен процес, който се регулира от много нервни и хуморални фактори. Влияние оказват различни потискащи и стимулиращи субстанции като опиоиди, мелатонин, норадреналин, невропептид Y, лептин, грелин, глутамат, както и глиалните фактори.

Всъщност пубертетът се отключва при нарастването на пулсативната секреция на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH). Вероятно репродуктивната латентност по време на детството се дължи на централно инхибиране на GnRH,

най-вече посредством невроните с γ -аминомаслена киселина (ГАМК), което може би се осъществява независимо от гонадните стероиди. Проблемът за отключване на пубертета обаче се свежда до това, как точно се премахва централното потискане и по какъв начин се реактивира пулсовият генератор на GnRH.

VIII-2.1.

Плазмени нива на ендотелина и хомоцистеина при акромегалия

Г. Кирилов, Е. Начев, С. Захариева, В. Митев*, В. Лозанов*, Л. Даковска, П. Дукова*

Клиничен център по ендокринология и геронтология,

**Категра по биохимия,*

Медицински университет, София

Целта на това проучване е да се изследват плазмените нива на ендотелин-1 (ЕТ-1) и на тоталния хомоцистеин (тХци) като биохимични маркери за ендотелна дисфункция и атеросклероза при пациенти с акромегалия ($n = 28$).

Болните бяха разделени на две подгрупи: а) болни с активна форма на заболяването (непотиснат GH > 5 mIU/l и IGF-1 > 45 nmol/l, $n = 12$); б) неактивни лекувани пациенти ($n = 16$).

При активните акромегалии плазмените нива на ЕТ-1 ($1,24 \pm 0,2$ pmol/l) бяха сигнификантно по-високи ($p < 0,01$) в сравнение с неактивните акромегалии ($0,39 \pm 0,1$ pmol/l) и здравите контроли ($0,46 \pm 0,2$ pmol/l, $n = 15$). Обратното, концентрациите на тХци не се различаваха достоверно ($p > 0,05$) при всички изследвани групи: неактивни акромегалии ($8,2 \pm 2,0$ μ mol/l), активни акромегалии ($9,4 \pm 4,8$ μ mol/l) и контроли ($10,0 \pm 3,1$ μ mol/l). Не се намери корелационна зависимост между нивата на ЕТ-1 и тХци, а също така и с другите сърдечно-съдови фактори като хиперлипидемия, диабет и хипертония.

Повишеният плазмен ЕТ-1 вероятно съдейства за преждевременната атеросклероза и представлява нов рисков фактор за ранни съдови усложнения, характерни за акромегалията. Пред-

полагаме, че секреторният статус на GH и IGF-1 са важни детерминанти за нивото на плазмения ЕТ-1 и по-малко вероятно - за нивото на тХци.

VIII-2.2.

Влияе ли наличието на acervulus върху структурата на епифизата?

В. Доков, Д. Радойнова*, Вил. Доков*

Категра по обща и клинична патология,

**Категра по съдебна медицина и деонтология,*

Медицински университет, Варна

Пинеалната жлеза (Pineal gland - PG) е сравнително малко изследван орган.

Цел: Изясняване особеностите на отлагането на калцификати (pineal calcification - PC) в PG, за което си поставихме следните задачи: проучване честотата на отлагането на PC, търсене на полова и възрастова детерминираност, макроскопски и хистологичен анализ на PC, със и без отложен PC.

Материал и методи: Изследвани са пинеални жлези от 126 починали от насилствена и ненасилствена смърт на възраст $52,65 \pm 5,28$ (20-95) години. От тях 82 са мъже и 37 - жени. Извършени са хистологични изследвания на оцветени с Hematoxilin и Eosin, Van Gieson и Azan препарати.

Резултати: Честотата на отлагането на PC е 72,22% и е значително по-висока в сравнение с литературните данни. Не се установи възрастова и полова детерминираност при отлагането на PC. Наличието на PC води до: увеличаване честотата на неоформените псевдоделчета, увеличаване на широчината ($6,53 \pm 0,55$ mm) и на теглото ($157,7 \pm 24,23$ mg) без промени в дължината ($8,9 \pm 0,77$ mm) и плътността ($2,93 \pm 0,96$ kg/m³) на жлезата. Честотата на оформените псевдоделчета в PG без PC достига до 57,14% за разлика от епифизите с PC, където тя е сигнификантно по-ниска - 37,37%.

Заклучение: Честотата на отлагане на PC е висока. Наличието на PC води до промени в макроскопската характеристика на PG и частичното преустройство в хистологичната структура.

IX-2.1.

Лечение на симптоматичната диабетна полиневропатия с антиоксиданта α -липоева киселина - мета-анализ

D. Ziegler, H. Novak*, P. A. Low**

*German Diabetes Research Institute, Leibniz Institute
at the Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany*

**Department of Biostatistics, VIATRIS GmbH,
Frankfurt, Germany*

***Department of Neurology, Mayo Clinic,
Rochester, MN, USA*

Обзор (със съгласието на авторите) на:

П. Каменова

*Клиника по диабетология, Клиничен център
по ендокринология и геронтология,
Медицински университет, София*

Цел: Да се оцени ефикасността и безопасността на интравенозното приложение на α -липоева киселина - 600 mg дневно, за период от 3 седмици при пациенти със захарен диабет и симптоматична полиневропатия.

Материал и методи: От база данните на VIATRIS GmbH, Frankfurt, Germany, са избрани клинични проучвания с α -липоева киселина, отговарящи на следните условия: рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, с паралелно-групов дизайн, при които α -липоевата киселина е приложена в доза 600 mg интравенозно дневно за 3 седмици при пациенти със симптоми на сетивна полиневропатия, оценени чрез тотален симптоматичен скор (TSS). Четири проучвания (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), включващи 1258 пациенти (на лечение с α -липоева киселина - 716; плацебо - 542), са отговаряли на посочените критерии и са включени в мета-анализа. Първичният анализ включва сравнение на разликите в TSS - изходно и след интравенозното лечение, между групите, третирани с α -липоева киселина и плацебо. Вторичните анализи включват ежедневните промени в TSS, процента на отговорилите на лечението ($\geq 50\%$ подобрене в TSS), компонентите на TSS, оценка на тежестта на невропатията (Neuropathy Impairment Score - NIS), NIS на долните крайници (NIS-

LL), NIS-LL компонентите, честота на страничните ефекти.

Резултати: След 3-седмично лечение относителната разлика в полза на α -липоевата киселина срещу плацебо е 24,1% (13,5-33,4) (geometric mean, 95% confidence interval) за TSS и 16% (5,7-25,2) за NIS-LL (и при двете $p < 0,05$). Процентът на отговорилите е 52,7% за пациентите на лечение с α -липоева киселина и 36,9% за групата с плацебо ($p < 0,05$). Установява се значително подобрене на симптомите, оценени с TSS (болка, парене и парестезии), в полза на α -липоевата киселина срещу плацебо, което се наблюдава след 8 дни от лечението, докато NIS-LL компонентите (усет за болка, допир и натиск, както и ахилевите рефлексии) се подобряват след 3 седмици ($p < 0,05$). Честотата на страничните ефекти не се различава между двете групи.

Заклучение: Резултатите от този мета-анализ доказват, че лечението с α -липоева киселина (600 mg интравенозно дневно) за 3 седмици е сигурно и значимо подобрява невропатните симптоми и дефицити при пациентите със захарен диабет и симптоматична полиневропатия.

X-2.1.

Въглехидратни нарушения при пациенти със синдром на Cushing

М. Орбецова, В. Орбецова*,
М. Андреева, Г. Генчев**

*Клиничен център по ендокринология
и геронтология,*

**Отделение по лабораторна диагностика,
МБАЛ "Царица Йоанна",*

***Катедра по социална медицина и здравен
мениджмънт, МБАЛ "Царица Йоанна",
Медицински университет, София*

Данните относно честотата и степента на въглехидратните нарушения при синдром на Cushing варират между отделните проучвания, които са относително малко на брой и не включват голям контингент болни. Нещо повече, обикновено не се прави разграничение между двете основни форми на синдрома по отношение на метаболитните промени.

Извършено е ретроспективно проучване върху 357 болни със синдром на Cushing (256 с болест на Cushing и 101 - с кортикостероми). Честотата на изявен диабет е 36,7% при болестта на Cushing и 27,8% при кортикостеромите, а на мален глюкозен толеранс - съответно 16,0% и 15,8%. С оглед по-задълбочено характеризиране нивото на диабета при ендогенния хиперкортизолизъм е проведено контролирано проучване, обхващащо 44 болни със синдром на Cushing без диагностициран предшестваш захарен диабет (30 с болест на Cushing и 14 с кортикостероми) и 55 клинично здрави лица. Анализирани са: индекс на телесна маса, съотношение талия/ханш, кръвна захар и инсулин при орален глюкозотолерансен тест (oГТТ), НОМА индекс и HbA_1c . Сравнявани са клиничните, хормоналните и метаболитните показатели между контролирваните и двете групи пациенти.

Кръвната захар на гладно не се различава сигнификантно, но всички останали параметри на кръвната захар и инсулина при oГТТ са сигнификантно по-високи при болните и с двете форми на синдрома. Не се открива значима корелация между плазмения кортизол и инсулина, но давността на заболяването корелира позитивно с площта под кривата на инсулина при oГТТ. Вглехидратните нарушения не са асоциирани с фамилна обремененост със захарен диабет и при двете форми на синдрома. Намираме сходни метаболитни нарушения при болест на Cushing и кортикостероми, но при последните все още са запазени някои физиологични регулаторни взаимодействия, дължащи се главно на по-кратката продължителност на заболяването до диагностицирането му.

X-2.2.

Лечение на диабетна мононевропатия с α -липоева киселина

Ц. Танкова, С. Черникова*, Д. Коев

Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология и геронтология,

**Катедра по неврология,*

Медицински университет, София

В настоящото проучване са включени 21 пациенти със захарен диабет (15 мъже и 6 же-

ни), на средна възраст $49,8 \pm 18,6$ години, с давност на диабета $11,4 \pm 6,2$ години и с диабетна мононевропатия със засягане на очедвигателните нерви - 4 с *mononeuropathia multiplex* с ангижиране на трите нерва (*n. oculomotorius*, *n. trochlearis*, *n. abducens*) и пълна офталмоплегия; 10 със засягане на *n. oculomotorius*; 1 - на *n. trochlearis*; 6 - на *n. abducens*.

При всички проведохме лечение с α -липоева киселина (Thiogamma) - 10 дни 600 mg i. v. и 60 дни 600 mg per os. На 10-ия ден установихме подобрение на клиничните признаци, свързани с ангижираните очедвигателни нерви - двойно виждане, ограничена подвижност и отклонение на очната ябълка, птоза на клепача, мидриаза. Средният период на перорално лечение бе $67,1 \pm 21$ дни, следващ парентералната 10-дневна терапия, като с тази схема бе постигнато пълно овладяване на проявите на диабетната мононевропатия.

При 16 пациенти (76%) имаше данни за периферна диабетна невропатия. На 10-ия ден установихме снижение на болката с 34%, а в края на втория месец - с 62% ($p < 0,0001$). Вибрационният усет бе снижен изходно - $2,55 \pm 1,7$ на върха на палеца, $2,85 \pm 1,8$ на първа метатарзална кост и $3,72 \pm 1,6$ на медиалния малеол. Той нарасна още на 10-ия ден от лечението, като в края на лечението достигна съответно $4,65 \pm 1,9$ ($p < 0,002$), $4,95 \pm 2,0$ ($p = 0,004$) и $5,2 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). При двама пациенти бяха налице данни за автономна невропатия, като в края на лечението установихме подобрение в пробите за сърдечна вегетопатия.

Резултатите от проведеното клинично наблюдение показват, че α -липоевата киселина е ефективно средство не само при периферна и автономна диабетна невропатия, но води и до пълно овладяване на проявите на диабетна мононевропатия с ангижиране на очедвигателните черепномозъчни нерви, включително *mononeuropathia multiplex*.

X-2.3.

Радиоизотопни изследвания в диференциалната диагноза на възпалителния процес при диабетно стъпало

**Х. Бохчелян, Л. Коева,
А. Клисарова*, Г. Транулов***

Клиника по ендокринология,

**Катедра по рентгенология и радиология,
Медицински университет, Варна*

Цел на проучването е изследване клиничното значение на радиоизотопни методи (сцинтиграфия с Tc-99m-MDP, имуносцинтиграфия с моноклонално антитяло) в диференциалната диагноза на възпалителния процес при диабетно стъпало.

Изследвани са 192 болни с усложнено диабетно стъпало и съмнение за инфектирана стъпална лезия с целулит или остеомиелит. Проведени са клинично, биохимично, рентгеново, радиоизотопно и микробиологично изследване. Измерени са кислородно-тъканно напрежение, вибрационен усет и Доплеров стъпално-брахиален пресионен индекс. При необходимост са приложени радионуклидна ангиография, костна сцинтиграфия с метилендифосфонат, маркиран с технеций-99 m (Tc-99m-MDP) и имуносцинтиграфия с антигранулоцитно моноклонално антитяло (Маb BW250/183). Имуносцинтиграфското изследване е осъществено в планарна проекция и във вариант SPECT. Оценена е диагностичната стойност на приложени имуносцинтиграфски метод.

Показателите за валидност на диагнозата са: чувствителност - 92 %, специфичност - 90 %, диагностична точност - 91 %. Радиоизотопните изследвания (имуносцинтиграфия с антигранулоцитно антитяло - планарна и вариант SPECT) имат диагностична стойност за точното локализиране на възпалителния процес и диференциалната диагноза на остеомиелита от мекотъканно възпаление при усложнено диабетно стъпало.

X-2.4.

Оценка на ефекта на здравната реформа върху честотата на острите усложнения на захарния диабет

**М. Петкова, Б. Панчева,
Г. Раянова, А. Велкова***

Клиника по ендокринология,

**Катедра "Социална медицина и здравен мениджмънт",
Висш медицински институт, Плевен*

Цел на настоящото ретроспективно проучване е да се изследва честотата на острите усложнения на захарния диабет: диабетна кетоацидоза (ДКА), хиперосмоларно некетонно състояние (ХНКС) и хипогликемична кома (ХК) за период от 3 години преди (период 1) и 3 години след (период 2) въвеждане на здравната реформа в България.

Материал и методи: Обработени са данните от историите на заболяванията на всички пациенти, постъпили в Клиниката по ендокринология, ВМИ, Плевен, с горепосочените усложнения за периодите 01.07.1997 г. - 01.07.2000 г. и 02.07.2000 г. - 01.07.2003 г. Статистическата обработка на данните е извършена с компютърна програма за биостатистически анализ SPSS.

Резултати: Разпределението на пациентите според диагнозата е следното: със захарен диабет тип 1 за първия период са били 83,6 % от пациентите, а с тип 2 - 16,4 %; през втория период разпределението е съответно 67,3 % и 32,7 %. Общият брой остри усложнения за периода, предхождащ здравната реформа, е 55. От тях 48 случая са с ДКА, 1 случай - с ХНКС, и 6 случая - с ХК. За периода след въвеждане на реформата общият брой на усложненията е 110, разпределени, както следва: ДКА - 98 случая, ХНКС - 2 случая, ХК - 10 случая. Установява се статистически значима възрастова разлика между пациентите от двата периода: $37,01 \pm 1,99$ години за пациентите от период 1 и $43,58 \pm 1,63$ години - за период 2 ($p = 0,016$).

Не се установява статистически значима разлика между пациентите от двата периода по

отношение на пол, образование, социален статус, местоживеене, давност на заболяването.

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

Заклучение: Данните от проучването показват повишаване на острите усложнения на заболяването през периода след въвеждане на здравната реформа. Като вероятни причини за това могат да се посочат ограниченият достъп на пациентите до специалист ендокринолог и недостатъчното обучение на пациентите.

X-2.5.

Обучението през бременността подобрява ли перинаталния изход?

К. Тодорова, В. Мазнейкова,
Ст. Иванов

СБАААГ "Майчин дом", София

Цел: Да определи ролята на обучението в общия лечебен план на диабета през бременността и да остойности влиянието на обучението за намаляване на честотата на майчините и неонаталните усложнения.

Ретроспективното проучване обхваща 56 хоспитализирани бременни жени със захарен диабет тип 1, за периода 1999 - 2000 г. Осъществени са три планови хоспитализации през периода на бременност. Обучение е проведено при 30 жени. Целта на обучението е била да се създаде положителна мотивация за постигане и поддържане на оптимален метаболитен контрол с таргет HbA_{1c} 7,5% през бременността.

Материал и методи: Измерени са нивата на HbA_{1c} преди и след финалното обучение. Определена е честотата на наблюдаваните усложнения при майката и прогресия на непролиферативна ретинопатия към пролиферативна, възникване на преeklampсия като причина за родоразрешение преди 37 г. с., и при плода: честота на респираторен дистрес и перинатална смъртност.

Резултати: Измерен е 7,5% в групата на обучаваните жени $n_1 = 30$ и 8,4% в групата на

необучаваните жени $n_2 = 26$. 21 от децата, родени от обучаваните майки, са с нормално телесно тегло между 3000 g и 4000 g. 4 от новородените са с тегло под 3000 g. и 5 новородени с тегло над 4000 g. Най-ниското телесно тегло в n_1 е 2250 g и 1450 g в n_2 . В групата на обучаваните жени не се установява прогресия на ретинопатията, докато такава е настъпила при 3 жени от n_2 . Общо 11 жени са с преeklampсия, която е протекла леко, като лека или умерена в n_1 и като тежка в n_2 . Всички жени с преeklampсия са родили преди 37 г. с. В n_2 не се установява п.д.с. при 3 от децата в n_2 се установява п.д.с. Респираторен дистрес синдром е установен при 6 деца от n_1 и при 9 деца от n_2 .

Заклучение: Обучението е ключов фактор в комплексния план от лечението на диабета през бременността. За създаване на по-добра мотивация при оптимизиране на метаболитния контрол. Честотата на майчините и неонаталните усложнения намалява след обучението.

X-2.6.

Уеб сайт на Българското дружество по ендокринология

А. Св. Александров,
Н. А. Александров*

Институт по биофизика,

Българска академия на науките, София

*Факултет по математика и информатика,
Софийски университет "Св. Климент Охридски",
София

Българското дружество по ендокринология (БДЕ) е организация, създадена да съдейства, подпомага и развива дейността на ендокринологите в България. Уеб сайтът на Българското дружество по ендокринология (<http://www.endocrinology-bg.org>) има за задача чрез средствата на съвременните технологии да спомогне за реализиране целите на БДЕ. Желанието на авторите е сайтът в областта на ендокринологията, класифициран по раздели, да бъде своеобразен портал и източник на информация за всички, които се интересуват от ендокринология. Уеб сайтът е разработен в два варианта - на български и

на английски език.

Заглавна страница - запознаване със структурата на сайта.

БДЕ - предоставя информация за Българското дружество по ендокринология.

Членове - адреси и E-mail адреси на членовете на БДЕ.

Секции - информация за секциите в БДЕ: Тиреоидология, Диабетология, Невроендокринология, Репродуктивна ендокринология.

Списание - информация от сп. "Ендокринология", официален орган на БДЕ.

Книги - информация за учебно-образователна, научна и популярна литература.

Конференции - информация за минали и предстоящи научни събития (конгреси, симпозиуми и др.).

Курсове - информация за минали и предстоящи образователни курсове в областта на ендокринологията.

Дискусии - дискуссионни групи и тематика.

Новини - новости от областта на ендокринологията.

Връзки - връзки с други уеб страници и сайтове.

X-2.7.

Ранно инсулиново лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 - за и против

М. Петкова

*Клиника по ендокринология,
Университетска болница, Плевен*

Проспективните мащабни епидемиологични проучвания в областта на захарния диабет по безспорен начин доказаха връзката между хипергликемията и сърдечно-съдовите усложнения на заболяването. Инсулиновото лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 подобрява гликемичния контрол и превантира микро-васкуларните усложнения. Ролята му обаче в превенцията на кардио-васкуларните заболявания не е ясно дефинирана в клиничните проучвания.

Инсулиновото лечение при захарен диабет тип 2 обикновено стартира, след като възможностите за достигане на оптимален контрол

на заболяването чрез диета и орални хипогликемизиращи медикаменти вече са изчерпани. Ранно инсулиново лечение означава неговото инициране, преди да са приложени всички последователни стъпки на терапевтичната стратегия.

Благоприятните ефекти на инсулиновото лечение се отнасят до превенция на хроничните усложнения на заболяването, редукция на страничните ефекти на пероралното лечение, възстановяване на нормалната инсулинова чувствителност, подобряване на липидния профил.

Рисковете, свързани с инсулиновото лечение, са хипогликемичните епизоди, повишаване на телото и противоречивите данни за връзката между екзогенната хиперинсулинемия и атерогенезата.

Няколко категории са пациентите, потенциални кандидати за ранно инсулиново лечение - такива с контраиндикации за използване на перорални средства, с висок кардио-васкуларен риск, с постпрандиална хипергликемия, гестационен диабет, остър миокарден инфаркт.

Редица фактори възпрепятстват интегрирането на инсулиновото лечение при пациентите със захарен диабет тип 2. Те се отнасят до възприемането на този вид лечение от пациента и до показателя цена-ефект.

Терапевтичният таргет при ранното инсулиново лечение следва да се определя индивидуално за всеки пациент, но повечето изследвания сочат ниво на $HbA_{1c} \leq 6,5\%$.

Ранното инсулиново лечение дава възможност за оптимизиране на гликемичния контрол и превенция на сърдечно-съдовите усложнения. До момента обаче цената по отношение на неговия ефект не е ясно дефинирана.

P-1

Биологичната възраст като медико-социален проблем и нейното повлияване от ендокринни фактори

К. Визев

Авторът разглежда проблема за биологичната възраст като мярка за стареене на организма. Тя се представя като интегрална оценка на жизнеспособността на организма, силно повлияна от някои ендокринни фактори, която може да се изрази като продължителност на предстоящия живот, като показател за ретроспективна характеристика на човека. Биологичната възраст е средство за нозологична диагностика. Изтъква се високата значимост за нейното определяне, за характеристика на темпа на стареене, както и за разработване на система от профилактични мероприятия и здравна политика.

P-2

Отклонения в секрецията на растежния хормон при жени с нервна анорексия

А. Томова, Ф. Куманов, Г. Кирилов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

С цел да изясним нарушенията в секрецията на растежния хормон изследвахме 40 жени с нервна анорексия на възраст от 17 до 37 години с давност на заболяването от 3 до 204 месеца, телесно тегло от 31,2 до 48 кг и индекс на телесната маса $15,29 \pm 1,72$ кг/м².

Изследван беше растежният хормон базално и по време на тест с 200 µg тиреотропин рилизинг хормон (TRH), стандартен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза и тест с централен допаминов рецепторен антагонист (metoclopramide) 10 mg 2 ml. Петнадесет практически здрави жени на същата възраст с редовен менструален цикъл и с нормално тегло образуваха контролната група. Базалните стойности на растежния хормон ($12,31 \pm 16,49$ mIU/l) се

оказаха сигнификантно по-високи при болните с нервна анорексия в сравнение с тези при здравите ($4,91 \pm 3,24$ mIU/l, $p < 0,05$). При ОГТТ се установи парадоксално повишение на СН на 120-ата и 180-ата минута, а при теста с TRH се намери добре изразена реакция със сигнификантно по-високи стойности на 30-ата, 60-ата и 90-ата минута.

Данните от това проучване показват, че нарушенията в секрецията на растежния хормон могат да се дължат както на промени в невротрансмитерите в хипоталамуса, така и да са резултат на приспособителна реакция спрямо хипогликемията.

P-3

Определяне на цитоплазматични островноклетъчни автоантитела (ICA) при болни от захарен диабет тип 1 с помощта на ELISA-kum "Isletest-ICA"

И. Домусчиев

Отделение по ендокринология, Медицински институт - Централна клинична болница на МВР, София

Циркулиращите цитоплазматични островноклетъчни автоантитела (ICA) в серума на диабетиците тип 1 са важен маркер за инсулита в началната асимптомна предиабетна фаза.

Целта на това изследване е проучване на ICA при диабетици тип 1 с различна продължителност на заболяването и при клинично здрави сибси на диабетици тип 1.

Материал и методи: Изследвани са 5 групи пациенти: 1 група - 30 лица на възраст до 30 години с новооткрит захарен диабет тип 1; 2 група - 30 диабетици тип 1 на възраст до 30 години с продължителност на заболяването от 1 месец до 5 години; 3 група - 20 клинично здрави сибси на диабетици тип 1; 4 група - 25 лица със захарен диабет тип 2 на перорално лечение; 5 група - 20 здрави контроли. За определяне на ICA в серума на пациентите е използван оригинален ELISA-

кит "Isletest TM-ICA" на американската фирма "Biomerica Inc."

Резултати: Нашите резултати съвпадат с тези на чуждите автори. Те показват, че най-висока е честотата на ICA-позитивност в 1 група (86,7%). На второ място е 2 група (80%). На трето място е 3 група (20,4%). На предпоследно място се намира 4 група (4%). Най-ниска честота на ICA-позитивност показва 5 група (1%).

Заклучение: ICA се явяват важен маркер за инсулита и бета-клетъчната деструкция при болните от захарен диабет тип 1 в преддиабетната фаза и в първите 5 години от клиничната манифестация на заболяването. ICA са важен предиктор за развитието на диабет тип 1 при клинично все още здравите сибси на диабетици тип 1. Изполваният ELISA-метод е лесно достъпен и има голяма пропускливост, което позволява той да се прилага в диагностичната практика.

P-4

Тиреоидни, париетално-клетъчни и GAD65 антитела при пациенти с аутоимунни тиреоидни заболявания и захарен диабет тип 1

Г. Грозева, И. Атанасова, Н. Асланова

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

Цел на настоящата работа бе да се оцени честотата на органо-специфичните антитела срещу GAD65, тиреоидни и париетално-клетъчни антигени при пациенти с аутоимунни тиреоидни заболявания (АТЗ) и захарен диабет тип 1 като компоненти на аутоимунен полиендокринен синдром (АПС) тип III-A.

Материал: Изследвани бяха 24 болни с АТЗ и захарен диабет тип 1 (3 мъже, 21 жени; средна възраст $41,2 \pm 12,58$ години) и 100 здрави лица (контролна група).

Методи: Определени бяха GAD65 антитела (GAD65Ab), тиреоглобулинови антитела (TgAb), тиреоидни микрозомални антитела (McAb) и париетално-клетъчни антитела (PCAb) чрез ELISA. За нормални се приемаха ($X \pm 2SD$): GAD65-

Ab < 32 ng/ml; TgAb < 1:200; McAb < 1:200; PCAb < 10 U/ml;

Резултати: Получените данни показаха, че GAD65-Ab са положителни при 58% от пациентите, TgAb - при 46%, McAb - при 92%, PCAb - при 65% от изследваните. Антитяло-позитивността в контролната група здрави лица бе съответно: GAD65-Ab - 2%; TgAb - 2,4%; McAb - 4,9%; PCAb - 1,8%. Установихме сигнификантно по-висока честота на органо-специфични антитела при пациентите с АПС тип III-A спрямо контролната група здрави лица. GAD65-Ab положителните болни с АПС тип III-A показаха сигнификантно по-висока честота на McAb и PCAb спрямо GAD65-Ab отрицателните лица.

Извод: При пациенти с АПС тип III-A, особено при тези, които имат положителни GAD65-Ab и McAb, е препоръчително провеждане на скрининг за PCAb и гастрален аутоимунитет.

P-5

Серумни нива на IL-6 и TNF- α и ролята им като индикатори за активност на Базедовата болест по време на лечението с метизол

**Ж. Геренова, И. Манолова*,
Кр. Халачева***

*Университетска болница,
Катедра по вътрешни болести,
* Катедра по молекулярна биология и имунология,
Тракийски университет, Стара Загора*

Цел: Да се проучи ролята на серумните нива на интерлевкин-6 (IL-6) и тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α) като индикатори за активност на Базедовата болест (Бб) и възможността им да предскажат последващ рецидив на заболяването след прекратяване на лечението с метизол.

Дизайн на проучването: Изследвани бяха проспективно 30 пациенти с Базедова болест, с първи епизод на заболяването: преди (T0), 6 месеца след началото на лечението (T1) и 2 месеца след края на тиреостатичното лечение (T2).

Лечението се провеждаше с метизол в продължение на 18-24 месеца. Според резултата от лечението впоследствие те бяха подразделени на 2 групи - с ремисия до 24-ия месец след прекратяването му (група I) и с рецидив през този период (група II).

Методи: Серумните нива на IL-6 и TNF- α бяха измерени с ELISA, с готови набори при 30 пациенти с ББ и 25 здрави контроли.

Резултати: Серумните нива на IL-6 сигнификантно се понижават 6 месеца след започване на лечението с метизол и в двете групи ($p < 0,05$); в група I серумните IL-6 концентрации продължават да се понижават, докато в група II не се установява разлика между серумните нива при изследването им в T2 в сравнение с T1. По време и след спиране на лечението с метизол серумните нива на TNF- α се понижават сигнификантно в група I ($p = 0,05$). Те се понижават също в група II по време на лечението с метизол, което е последвано от повишаването им след неговото спиране.

Заклучение: Промените в серумните нива на IL-6 и TNF- α при пациентите с Базедова болест по време на тиреостатичното лечение се различават при пациентите с последваща ремисия в сравнение с тези с рецидив. Серумните концентрации на IL-6 и TNF- α 2 месеца след края на лечението с метизол могат да предскажат неговия изход.

P-6

Карциноид в "одеждите" на карцином

**А. Биволарска, Д. Стайков*,
В. Беловеждов*, В. Видева****

Катедра "Биохимия",

Медицински университет, Пловдив

**Отделение по патоанатомия,*

УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив

***Отделение по ендокринология,*

МБАЛ "Св. Мина", Пловдив

Карциноидът на стомаха е рядък тумор, различаващ се от този на червата по някои основни характеристики. Почестият вариант на стомашния карциноид е мултиплен асимтомати-

чен гастрален полип с корпусна локализация при пациенти с пернициозна анемия, хроничен атрофичен гастрит или синдром на Zollinger-Ellison като елемент на МЕН I.

Цел и задачи: Представяне на казуистичен, неразпознат клинично и морфологично случай на втората, по-рядка форма на стомашен карциноид.

Материал: Мъж във възрастта на карциноидите (40-70 години) с класическа клинична симптоматика на стомашен карцином, потвърдена както от интраоперативната находка, така и от рутинното патоморфологично изследване.

Резултати: Първичният биопсичен материал е с морфологията на плоскоклетъчен карцином, който обаче трудно се вмества хистогенетично в корпусната локализация. Възникналата колизия е повод за ревизия на хистологичните препарати и предприемане на хистохимични и имунохистохимични оцветявания, изясняващи същността на малигнения процес.

Заклучение: Касае за нискодиференциран солитарен стомашен карциноид - спорадична форма, отличаващ се с потенциалната си агресивност.

Изводи: Необходимо е акцентиране на вниманието върху рядко срещани и нетипично протичащи апудоми с оглед тяхното значение от прогностична и терапевтична гледна точка.

P-7

Плазмени нива на хомоцистеин, фолати и витамин В₁₂ при пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с метформин

М. Боянов, Ж. Бонева*, А. Цончева, М. Протич***

*Клиника по ендокринология,
Катедра по вътрешни болести,
**Хормонална лаборатория,
Катедра по клинична лаборатория,
МБАЛ "Александровска",
Медицински университет, София
*Отделение по ендокринология,
Централна клинична болница на МВР, София*

Хиперхомоцистеинемията се смята за независим сърдечно-съдов рисков фактор. Приложението на антидиабетния препарат метформин се асоциира с хиперхомоцистеинемия.

Цел на настоящата разработка беше да се потърси ефектът на 6-месечно лечение с метформин върху серумните нива на хомоцистеина, фолатите и витамин В₁₂ при диабетици тип 2.

Материал и методи: Участваха 18 пациенти - 9 жени и 9 мъже, на средна възраст 47,6 години, със средна давност на диабета 6,1 години. Изходно и след 6-месечно лечение със средна дневна доза 1500 mg метформин се измериха плазмените нива на хомоцистеина, фолатите, витамин В₁₂, показателите на гликемичния и липидния контрол, антропометричните и някои биохимични величини.

Резултати: Плазмените нива на хомоцистеина не се промениха, а тези на фолатите и витамин В₁₂ спаднаха несигнификантно (фолати - от 25,9 на 21,7 pmol/l, витамин В₁₂ - от 233,3 на 207,4 pmol/l). Не се наблюдаваха промени в еритроцитите и серумното желязо. Гликемичният контрол се подобри значимо (HbA_{1c} спадна с 0,9%), спадна общият холестерол (с 0,8 mmol/l). Налице бе лека редукция на телесното тегло (средно с 3,2 kg), както и на съотношението талия/ханш (с 0,03).

Заклучение: Смятаме, че влиянието на лечението с метформин върху нивата на хомоци-

стеина е незначително и не може да се сравни с неоспоримите ползи за сърдечно-съдовия риск. При лечение с метформин не се налага допълнително лечение с фолати или други препарати.

P-8

Риск от малки и големи фетални аномалии при диабетички с високи нива на гликиран хемоглобин в ранна бременност

К. Тодорова, В. Мазнейкова, Ст. Иванов

СБААГ "Майчин дом", София

Цел: Да се определи корелацията между тежестта на майчината хипергликемия в ранна бременност и наблюдаваните фетални аномалии при жени с инсулинозависим диабет.

Материал и методи: При 142 бременни жени със захарен диабет тип 1 са измерени нивата на гликиран хемоглобин и средна денонощна гликемия в 14 г. с.

Резултати: Фетални аномалии са диагностицирани при 17 бременности, от които 11 големи и 6 малки. При бременностите, усложнени с аномалии (n = 17) измереният HbA_{1c} е 9,5% (SD 1,8), сигнификантно (p < 0,001) по-висок от този измерен при бременностите без аномалии HbA_{1c} 8,0% (SD 1 = 8) (n = 125).

Не се установява разлика в нивата на HbA_{1c} между бременностите, усложнени с малки и големи аномалии. Съществува положителна корелация между наблюдаваните аномалии и нивата на HbA_{1c} в ранна бременност (x11,9, p < 0,001). Фетални аномалии са наблюдавани при 6 от 17 бременности при жени с изходни нива на HbA_{1c} 10%, при 8 от 62 бременности с изходни нива на HbA_{1c} между 8 и 9,9% и само при 1 от 63 бременности при жени с изходен HbA_{1c} 7,9%.

Заклучение: Феталните аномалии се асоциират с майчина хипергликемия в периода на органогенеза. При планиращите бременност жени трябва да се постигне оптимален метаболитен контрол.

Р-9

Съчетание на захарен диабет с хроничен хепатит и чернодробна цироза

В. Цанева, В. Йотова, М. Георгиева

Катедра по педиатрия и медицинска генетика,
Медицински университет, Варна

Черният дроб е основен орган в поддържането на глюкозната хомеостаза. Неговата увреда при наличен захарен диабет (ЗД) тип 1 създава допълнителни трудности в постигането на добър метаболитен контрол.

Представяме два случая с тежки чернодробни заболявания и ЗД тип 1. Първият пациент е момче на 14 години с хемофилия А, при който бе диагностициран хроничен хепатит, причинен от хепатит С вирусна инфекция (HCV). Започна то бе съвременно лечение с Интерферон алфа (INF α), което продължи 6 месеца с много добра поносимост и отлични терапевтични резултати. В края на 6-ия месец детето разви захарен диабет и лечението с INF α бе прекратено поради предположението, че то може да е причина за развитието на диабета. Клиничната картина и протичането му обаче бяха типични за инсулинозависим (тип 1) диабет. По-нататъшното лечение бе съобразено с двете състояния и 5 години по-късно чернодробната функция и метаболитният контрол са задоволителни. HCV антителата са отрицателни след интерфероновата терапия.

Вторият случай е 14-годишно момиче, което постъпи с тежко кървене от стомашно-чревния тракт след прием на аспирин. Едновременно бяха диагностицирани инициална диабетна кетоацидоза и декомпенсирана чернодробна цироза с асцит и вторичен хиперспленизъм. Търсенето на обединяваща причина между чернодробното заболяване и захарния диабет не се увенча с успех. Момичето е родено недоносено (980 g, 26-а гестационна седмица), с тежък постнатален период. В анамнезата се откриха данни за нарушена чернодробна функция на 1,5-годишна възраст. Оказа се, че момичето, брат му (12 години) и починалите им майка и баба са с фамилна адономатозна дебелочревна полипоза, известна с големия си потенциал за малигнизация, изявяващ се все по-рано в следващите по-

коления. Състоянието на момичето се подобри значително след адекватна чернодробна терапия и инсулинолечение и в момента то е в пълна диабетна ремисия.

Представени са и се дискутират трудностите, съпътстващи едновременното лечение на чернодробните заболявания и диабета.

Р-10

Коронарни рискови фактори и тяхната корекция при болни със захарен диабет - анализ на състоянието в една обща лекарска практика

А. Ангелов, Е. Ангелова*, В. Сиракова

Първа кардиологична клиника,
МБАЛ "Св. Марина", Варна

*Общопрактикуващ лекар

Ползата от модификацията на коронарните рискови фактори (КРФ) в рамките на първичната и вторичната профилактика при болни с повишен сърдечно-съдов риск е категорично доказана. Засега няма данни, как това се реализира в общата практика.

Цел: Да се направи анализ на КРФ и тяхната корекция при болни със захарен диабет (ЗД) от практиката на един общопрактикуващ лекар (ОПЛ).

Материал и метод: С участието на ОПЛ са проучени медицинските досиета на всички диабетици - 25 болни със ЗД тип 2 (група А). Като контролна група са изследвани други пациенти с повишен сърдечно-съдов риск - 77 болни с артериална хипертония без ЗД от същата лекарска практика (група Б).

Резултати: По отношение на демографските показатели няма значими разлики между двете групи. Съчетание от 3 или повече КРФ имат съответно 21 (84 %) и 19 (25 %) от група А и група Б ($p < 0,001$). В група А 92 % от пациентите са хипертоници. Дислипидемиите са по-чести в група А (84 % спрямо 59 %, $p < 0,05$), като при всеки десети болен и в двете групи никога не са изследвани липидните показатели. Пушачи в групи А и Б са съответно 36 % и 45 % от болните

(NS). Средният BMI, определен само при 64 % от пациентите в група А е 30,0 kg/m², а в група Б при 57 % - 28,5 kg/m² (NS). С BMI над 30 kg/m² са съответно 56 % и 27 % в група А и група Б (NS). Кръвна захар на гладно под 6,2 mmol/l имат само 3 (12 %) болни от група А. Артериално налягане под 130/80 mm Hg имат само 3 (12 %) в група А, а стойности под 140/90 mm Hg в група Б имат 32 (41 %) пациенти. Общ холестерол над 5,2 mmol/l имат 81 % от болните с дислипидемия в група А и 82 % в група Б.

Най-често използваните антихипертензивни медикаменти са ACE-инхибиторите (65 % в група А спрямо 77 % в група Б, NS). Антилипемичен медикамент получават само 14 % от болните с хиперлипидемия в група А и 4 % в група Б.

Заклучение: Въпреки своята ограниченост в една обща лекарска практика нашите резултати показват, че КРФ са недостатъчно търсени от ОПЛ. Болните със ЗД са с висок сърдечно-съдов риск поради съчетанието на множество КРФ при повечето от тях. Контролът на всички КРФ и при двете групи е незадоволителен. Налице е колективна слабост на медицинската общност да осъществи практически корекцията на КРФ при болни с висок сърдечно-съдов риск в условията на настоящата система на здравеопазване.

Р-11

Артериалната хипертония - риск фактор за диабетна ретинопатия

Г. Раянова, Т. Русев, Т. Микова*

Клиника по ендокринология,

**Клиника по офталмология,*

МБАЛ - Плевен

Цел на настоящото проучване бе да се анализира участието на артериалната хипертония (АХ) в изявата и прогресията на диабетната ретинопатия (ДР). Проследени са 317 пациенти със захарен диабет (ЗД) за период от 3 години. От тях 120 са със ЗД тип 1, на средна възраст 30,8 ± 9,1 години и давност на заболяването 11,4 ± 4,5 години. Със ЗД тип 2 са 197 пациенти, средна възраст 57,5 ± 11,6 години и продължителност на диабета 13,2 ± 8,3 години. ДР е диаг-

ностицирана офталмоскопски и е класифицирана в следните стадии - непролиферативна и пролиферативна. ДР се установи при 75 % от ЗД тип 1 с АХ и при 69 % при ЗД тип 2 и АХ. Не се доказа значима разлика в степента на изразеност на ДР между двете групи със и без АХ.

Обсъжда се ролята на АХ като един от факторите за изява на ДР, който може да бъде повлиян.

Р-12

Захарен диабет и мозъчно- съдова болест - актуални проблеми на диагностиката, лечението и профилактиката

М. Икономов

*Диагностично-клиничен център "Св. Георги",
Хасково*

Захарният диабет (ЗД) е съществен рисков фактор за възникването и развитието на многообразните форми на мозъчно-съдовата болест (МСБ). Проблемите на ранната диагностика, профилактика и терапия на отделните форми на МСБ при ЗД са подценявани реалности.

С оглед значимостта на проблема си поставихме за цел да проучим ранните форми на МСБ при болни със ЗД.

Проследени бяха 190 болни със ЗД: тип 1 - 89, тип 2 - 101, с импедансна методика (ИМПМ), на двете основни съдови системи на главния мозък - каротисната и вертебробазиларната. Отчитани са показателите, характеризиращи макро- (МА) и микроангиопатните (МИ) процеси при основни групи - възраст, давност и тежест на ЗД. Резултатите са обработени чрез вариационен анализ.

Данните от извършените проучвания показват, че при фактора възраст сигнификантни показатели при ЗД тип 1 се установяват в ранната възрастова подгрупа 20-34 години в каротисната система. В подгрупа 35-49 години промените са във всички показатели и в двете системи. При ЗД тип 2 и в двете съдови системи - каротисната и вертебробазиларната, е налице сигнификантност в ранната възрастова подгрупа. При

фактора давност на ЗД в ранната давностна група - до 10 години, сигнификантни промени се установяват при ЗД тип 1 в показателите на МА в двете системи, а при ЗД тип 2 промените са в показателите на МА и МИ в двете съдови системи. При фактора степен при тип 1 в леката му форма се установяват сигнификантни промени само в МА, а в среднотежката - в МА и МИ. При ЗД тип 2 в леката форма сигнификантите промени са и в двете системи. Съпоставимостта на показателите на тежките спрямо леките клинични форми при двата типа диабет показват промени в резултатите на микроциркулацията в двете системи. Данните показват, че промените в ИМПМ показатели, характеризиращи МА и МИ при двата типа ЗД, съпоставени аналитично, в отделните групи (подгрупи) не протичат успоредно по показатели и топика. Промените настъпват рано, в леките форми и със задълбочаване на клиниката добиват дифузен характер по показатели и топика на съдовите мозъчни системи. Сигнификантните промени в хемисферния кръвен ток потвърждават установените промени.

Установените промени по показатели за МА и МИ - за процеси и топика на съдови системи, и на ХКТ - като параметри на мозъчната хемодинамика, имат пряко отношение към ранните форми на МСБ при ЗД - латентната недостатъчност, асимптомните исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение и другите форми. Внедряването на образната диагностика на главния мозък (КАТ и ЯМР) подкрепя "ранните късни" морфологични промени. Диагностика на ранните съдови промени на главния мозък поставя и редица актуални проблеми за ранната първична профилактика и лечението на ранните форми на МСБ при ЗД.

Р-13

Диагностични и терапевтични проблеми на диабетната полиневропатия

М. Икономов

*Диагностично-клиничен център "Св. Георги",
Хасково*

Диагностичните и терапевтичните проблеми на диабетната полиневропатия (ДП) са актуални и съществени и с оглед на обективните възможности за ранната ѝ диагностика в предклиничните (невроелектрофизиологични) стадии.

Изследвани са 190 болни със захарен диабет (ЗД): тип 1 - 89, и тип 2 - 101, разпределени в отделни групи по възраст, давност и тежест на заболяването чрез ЕМГ-методика - скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви на долните крайници. Данните са обработени чрез вариационен анализ спрямо контролни здрави групи и между отделните подгрупи болни.

От обективната клинична симптоматика доминират парестезиите - 48,94% от проучените болни, следвани от палестезията - 34,21%. Статистически значими промени в проводимостта се установяват при ЗД тип 1 в средната възрастова подгрупа (35-49 години), в ранната давностна (до 10 години) подгрупа и при среднотежката клинична форма. Асиметричните промени в началните подгрупи впоследствие стават доминиращи - симетричните. Промените се установяват във фибуларните нерви - 60,77%, в тиббалните - 39,62%, и доминират в дисталните сегменти - 66% на лонгитудиналния градиент на проводимостта. При ЗД тип 2 има данни за нисък коефициент на снижение на скоростта, промените са асиметрични и доминират в коренчевия сегмент в лонгитудиналния градиент. При обективни клинични промени при 41,45% от болните ЕМГ значими промени се установяват при 70,45%.

За стационарно лечение понастоящем са указани клинични форми с късни напреднали тежки клинично-патоанатомични промени - парези и хипотрофии. В указаните параклинични тестове за гликемичен контрол не са посочени

проследяването на постпрандиалната кръвна захар и указателния тест на Hb_{1c} (само до 18-годишна възраст). Не са посочени и медикаментите от съвременното антиоксидантно лечение. Препоръчаните клинични срокове за отделните клинични форми не са достатъчни за рационален ефективен курс на съвременно медикаментозно лечение, както и физиотерапевтични и кинезитерапевтични комплекси.

Проблемите на ранната диагностика, ефективната терапия и ранната профилактика на диабетната полиневропатия понастоящем, в началото на новия век, не са напълно задоволително, рационално и адекватно решени.

P-14

Депресия при болни от диабет

И. Занкова, Н. Велева

*Ендокринологично отделение,
УМБАЛ ООД, София*

Нивото на депресия при болните от диабет повлиява както приемането на заболяването и терапията, така и субективното чувство за контрол върху живота и стратегиите за справяне.

Целта на изследването е да се оцени депресивната симптоматика при тези болни.

Обект на изследването са 65 пациенти с диабет (тип 1 и тип 2), на възраст между 21-69 години, лекувани стационарно. Като инструмент за скринингова оценка е използван въпросникът на Бек за депресия (Beck Depression Inventory, BDI). BDI е най-често използваната самооценъчна скала за депресия, с установени психометрични характеристики. Скалата включва 21 симптомни категории, като на всеки симптом може да бъде приписан индекс, вариращ от 0 (пълно отсъствие на симптома) до 3 (максималната му изявиственост). При критичен бал над 16 36,9% от изследваните болни попадат в границите на клиничната депресия.

Пациентите с диабет тип 1 имат относително по-високо равнище на депресия. На базата на получените резултати в изложението се обсъжда необходимостта от третиране на депресивната симптоматика паралелно с медикаментозно лечение на диабета. Установява се необходи-

мост от прилагането както на антидепресивна медикаментозна терапия, така и на конкретни психосоциални интервенции при хора с диабет.

P-15

Към диагностиката на метаболитния синдром

**П. Ангелова-Гатева, С. Захариева,
А. Томова, Н. Овчарова,
Н. Лозанов, А. Еленкова**

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

Целта на проучването е да се оцени значимостта на ОГТТ в диагностиката на метаболитния синдром (МС). При 400 болни с метаболитен синдром (МС) в болнични условия при спазване на всички изисквания е проведен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ), като кръвната захар е изследвана на гладно, на 30-а, 60-а, 120-а и 180-а минута и глюкозурия на 180-а минута.

Получените резултати са сравнени с препоръчаните от СЗО и използвани в практиката стойности на кръвната захар на съответните пунктове на ОГТТ за здрави лица, болни с нарушен глюкозен толеранс и при такива със захарен диабет. Известно е, че при болните с МС съществува инсулинова резистентност, което обяснява компенсаторно повишеното ниво на инсулина в серума на пациентите. Натоварването със 75 g глюкоза при ОГТТ е едно предизвикателство към инсулиновата биосинтеза в условията на увреден глюкозен толеранс. При изследваните болни кръвната захар на гладно е $4,73 \pm 2,1$ mmol/l, на 30-ата минута е $7,93 \pm 3,14$ mmol/l, на 60-та минута е $9,23 \pm 4,34$ mmol/l, на 120-та минута е $6,5 \pm 3,49$ mmol/l и на 180-ата минута е $4,63 \pm 2,95$ mmol/l. Покачването 0-60-а минута е $\Delta 1 = 4,5$ mmol/l. Сnižението $\Delta 2$ има висока стойност - $2,73$ mmol/l, като отношението $\Delta 1/\Delta 2$ е 1,6. Получените при болните с МС данни се различават от тези при здравите лица и се доближават до тези при пациентите с нарушен глюкозен толеранс. Въз основа на получените резултати при тази внушителна група лица с МС считаме за възможно да предложим използването на получените индекси $\Delta 1$, $\Delta 2$ и отношението $\Delta 1/\Delta 2$ като

показатели при ОГТТ, които улесняват диагностицирането на МС. При невъзможност за извършване на целия тест може да се използва само повишението $\Delta 1$ като единичен показател, доколкото се отличава от $\Delta 1$ при здравите лица и се доближава до стойностите на болните с нарушен глюкозен толеранс. Най-изразена е разликата при отношението $\Delta 1/\Delta 2$, което е 1,6.

P-16

Промяна на метаболитната скорост в покой при лечение на затлъстяването с диета и Сибутрамин (Редуктил)

Ж. Бонева, Вл. Христов*

Отделение по ендокринология, МИ - МВР, София

**Клиника по ендокринология,*

„Александровска болница“, София

При отслабване се наблюдава понижение на активността на симпатиковата нервна система и респективно на метаболитната скорост в покой (RMR) в резултат на ограничението в храненето и на загубата на немастна телесна маса, придружаваща загубата на мастна маса.

Цел: Да се сравни понижението на RMR при лечение на затлъстяването с диетичен режим и с диетичен режим, съчетан с прием на Сибутрамин (Редуктил).

Пациенти и методи: Бяха наблюдавани две групи пациенти:

I група - 35 пациенти, лекувани с Редуктил 15 mg дневно и калориен дефицит от 600 kcal от дневните енергийни нужди.

II група - 15 пациенти, лекувани със същия диетичен режим.

Метаболитната скорост в покой беше изследвана с биоимпедансна методика "Tanita" body composition analyzer TBF-215 - изходно, в края на първия и в края на третия месец от лечението.

Резултати: Средното намаление на теглото в края на първия месец беше $4,22 \pm 2,2$ kg при групата на Сибутрамин, срещу $3,0 \pm 1,2$ kg при втората група, а в края на третия месец $9,46 \pm 4,2$ kg срещу $5,3 \pm 2,4$ kg респективно ($p < 0,001$). Намалението на RMR при групата, лекувана само с

диета, беше от $1940 \pm 258,3$ на $1751,5 \pm 293,3$ kcal в края на третия месец. При I група - промяната на RMR беше от $1865,51 \pm 304,6$ на $1760,14 \pm 289,3$ kcal. Разликата в промяната на RMR в края на третия месец беше $105,37 \pm 43,49$ kcal при първата група, срещу $189,20 \pm 51,53$ kcal при групата на диета ($p < 0,001$). В края на третия месец всички пациенти от редукиловата група спазваха препоръчвания диетичен режим срещу 80% от пациентите само на диета. В края на шестия месец 64% от пациентите, лекувани с Редуктил, запазиха загубата на теглото, срещу 12% от групата, лекувана само с диета.

Изводи: Субитрамин съдейства за по-слабо понижение на метаболитната скорост в покой при отслабване и за по-успешно поддържане на постигнатата редукция на теглото.

P-17

Метаболитните нарушения като рисков фактор за преждевременно остаряване

Е. Стойнев

Национална многопрофилна транспортна болница, София

Цел: Проучване ролята на метаболитните нарушения като фактор за преждевременно остаряване.

Материал и методи: Проучени са 248 лица от инженерно-техническия състав на гражданската авиация на възраст 21-55 години и 86 моряци-ветерани на възраст 61-75 години, разпределени по петилетки. При всички лица е определена биологичната възраст, изчислена на базата на регресионни модели.

Резултати: Корелационните зависимости между отклоненията в биологичната възраст в сравнение с календарната възраст и тези на някои метаболитни показатели показват тенденция от слаба към умерена корелационна зависимост с нарастване на възрастта.

Заключение: Получените резултати дават основание да се предполага известна роля на метаболитните нарушения като фактор на преждевременното остаряване.

P-18

Лечебният ефект на нискоенергийни диети при болни с метаболитни заболявания

К. Полонов

Българско дружество по хранене и диететика, София

Цел: Проучване ефекта на нискоенергийни диети при болни с метаболитни заболявания.

Материал и методи: При група от 66 болни с метаболитни нарушения се прилага нискоенергиен вариант на диета № 8. Друга група от 25 болни е проследена динамично при прилагане на много нискоенергиен режим ("Дрезденска диета").

Резултати: При среден клиничен престой 14-22 дни се постига задоволителна редукция на телесната маса - от 6,6 kg до 8 kg. Проследени са и някои метаболитни параметъра в хода на лечението.

Заклучение: Резултатите дават основание да се препоръчват нискоенергийните варианти като по-подходящи по ефективност и физиологичност в сравнение с лечебното гладуване при лица с метаболитни нарушения.

P-19

Оценка на тиреоидния статус на бременни жени при условия на профилактика с йодирана готварска сол

**Р. Иванова, А. Иванова*,
Г. Кирилов, Б. Лозанов**

Клиничен център по ендокринология и геронтология,

Медицински университет, София

**Национален център по хигиена, медицинска екология и хранене, София*

Цел на проучването е оценка на тиреоидния йоден статус на бременни жени в район с

умерен йоден дефицит, консумиращи единствено йодирана готварска сол.

Изследвани са 51 бременни жени от София, на възраст $24,4 \pm 6,1$ години, разделени в две групи: група А - 22 жени, 12.- 20. гестационна седмица; група Б - 29 жени, 21.- 40. гестационна седмица.

Установена е честота на гушавост 21,5%, дифузни, максимум до степен I Б. Средният тиреоиден ехографски обем на група А е $11,7 \pm 2,75$ ml (медиана 11 ml), а на група Б - $13,3 \pm 5,1$ ml (медиана 12,2 ml). P97 са съответно 15,3 ml и 24 ml ($p < 0,05$). Йодурията на група А е с медиана 73,0 mg/l, а на група Б - 101,2 mg/l. 59,2% от бременните жени имат йодурия под 100 mg/l, долна референтна стойност за нормална йодна екскреция. Не се установява статистически значима разлика в стойностите на TSH и FT₄ на двете групи.

При бременните жени в първата половина на бременността се установява ниска йодна екскреция, съответстваща на неадекватен йоден прием. Нарастване на тиреоидния обем при групата бременни жени във втората половина на бременността при нормална йодна екскреция говори за повишени потребности от йодна суплементация в този период.

Получените резултати показват, че независимо от ефективно прилаганото универсално йодиране на солта по време на бременност е необходимо допълнително суплементиране.

P-20

Серумен колаген тип IV при деца с диабет

Ч. Петрова, Г. Николов, П. Христова

Висш медицински институт, Плевен

Протичането на диабета е свързано с удебеляване на базалните мембрани и микроангиопатични лезии.

Цел на настоящото съобщение е да се проучи метаболизмът на базално-мембрания протеин колаген тип IV (KIV) и значението му за по-късните съдови усложнения на диабета.

Материал и методи: Използван метод е "сандвич" версия на ELISA. Серумните нива на KIV са изследвани при 98 деца с диабет тип 1 и

са сравнени с тези на 32 контроли със съответстващи възраст и пол.

Резултати: Микроангиопатия се установява при 21 от диабетците - 12 с микроалбуминемия (МАУ), 9 с ретинопатия и 2 с МАУ и ретинопатия. От тях 9 с МАУ и 1 с МАУ и ретинопатия имат повишени серумни нива на KIV.

В заключение предполагаме, че серумните нива на KIV могат да бъдат използвани като маркер за откриване на диабетната нефропатия в ранните ѝ стадии.

P-21

Връзка между анти-колаген тип IV IgG субкласове и развитието на диабетни микроваскуларни усложнения

Г. Николов, Ч. Петрова, П. Христова

Висш медицински институт, Плевен

Известно е, че IgG се депонира в стените на малките съдове при диабет. Всеки от неговите 4 субкласа (IgG1-IgG4) има определени биологични и физиохимични характеристики и се продуцира в отговор на различни антигени и патологични условия. Колаген тип IV (KIV), чиито деградационни пептиди напоследък се проучват и показват повишени нива в серума на деца с диабетни съдови усложнения, е стимул за продукция на анти-KIV антитела (AKIV IgG). Познаването на механизмите на отлагане на тези антитела при диабет може да даде яснота върху извършващия се имунологичен процес и да помогне за ранната диагноза на съдовите усложнения.

Настоящото проучване е проведено с цел да се оцени връзката между AKIV IgG субкласовете и развитието на микроваскуларни усложнения при деца с диабет тип 1 (ДТ1).

Материал и методи: Нивата на AKIV IgG субкласове са определени чрез ELISA в серума на 65 деца с ДТ1 на средна възраст $12,1 \pm 2,8$ години и давност на диабета $5,5 \pm 2,8$ години.

Резултати: От диабетците 17 с над 5-годишна давност на ДТ1 са позитивни за AKIV IgG субкласове. При 34% (22/65) има съдови усложнения - 10 ретинопатия и 12 микроалбуминемия

(МАУ), всичките с над 5-годишна давност на ДТ1. От диабетците с микроангиопатия 68% (15/22) са позитивни за AKIV IgG субкласове - 50% (11/22) за IgG1, 13% (3/22) за IgG2 и 36% (8/22) за IgG3. AKIV IgG1 показват независима асоциация с МАУ ($r = 0,35$, $p = 0,02$), с давността на диабета ($r = 0,35$, $p = 0,02$), с HbA_{1c} ($r = 0,33$, $p = 0,05$), с анти-AGE антитела ($r = 0,88$, $p = 0,003$) и AKIV IgG3 с МАУ ($r = 0,39$, $p = 0,01$).

В заключение нашите данни показват сигнификантна връзка между серумните AKIV IgG1 и IgG3 и развитието на диабетна микроангиопатия.

P-22

Първичен лимфом на щитовидната жлеза: клинично и морфологично проучване

**Р. Иванова, Н. Кънев*,
П. Каранова, Р. Ковачева**,
Р. Иванова**, М. Генова*****

Лаборатория по патоморфология,

**Клиника по ендокринна хирургия,*

*** Отделение за заболявания на щитовидната жлеза и минералния обмен,*

СБАМНГ, София

**** Национален център по хематология и трансфузиология, София*

Първичният лимфом на щитовидната жлеза е рядък, с честота 0,5-5% от всички злокачествени заболявания със същата локализация. Клиничният и морфологичният спектър на лимфо-пролиферативните заболявания на щитовидната жлеза е разнообразен и трябва да се диференцира от доброкачествените тиреоидити и карциноми.

Цел на настоящото проучване е диагностиката на лимфома на щитовидната жлеза при 3 случая за период от 1 година. Пациентите са жени на възраст от 52 до 78 години, с предшестваш тиреоидит на Хашимото и хипотиреоидизъм (при 2 от тях). Клиничната изява включва бързо нарастваща струма и компресионен синдром. При всички болни е проведено ехографско изследване и ТАБ на щитовидната жлеза. Цитологичното изследване показва дифузна мономорфна

инфилтрация от лимфоидни клетки, оскъдно коллоид и единични фоликуларни клетки. При 2 от пациентките е поставена цитологична диагноза Неходжкинов лимфом, а при 1 - тиреоидит на Хашимото. Хирургично лечение (частична резекция на щитовидната жлеза) е проведено при 2 от болните, включително болната с цитология тиреоидит на Хашимото. Хистологично и имунохистохимично е поставена диагноза лимфом на щитовидната жлеза в съчетание с тиреоидит на Хашимото - при 2 дифузен едроклетъчен и 1 фоликуларен Неходжкинов β -клетъчен лимфом. Химиотерапия е проведена и при трите пациентки.

Заклучение: Ехографското изследване с ТАБ на щитовидната жлеза при болни с тиреоидит на Хашимото и данни за бързорастяща струма е полезен и ценен метод за клиничното проследяване и диагнозата на тиреоидния лимфом. Повечето от тиреоидните лимфоми са β -клетъчни с висока степен на малигненост, а по-рядко са MALT-лимфоми с ниска степен на малигненост (малтоми).

P-23

Електромиографско изследване на болни с диабетна полиневропатия чрез параметъра резидуална латенция

А. Св. Александров, Б. А. Ишпекова*,

Институт по биофизика,

Българска академия на науките, София

**Клиника по спешна неврология*

и неврохирургия, ЕМГ-кабинет,

Университетска болница "Царица Йоанна", София

Целта на настоящото изследване е количествена оценка на резидуалната латенция (РЛ) - нормиран ЕМГ- параметър за диагностициране на болни с диабетна полиневропатия (ДПНП).

РЛ по двигателните влакна се изчислява по формулата: $РЛ = \Delta L - (\Delta R / СП)$, където ΔL е дистална латенция, ΔR - дистално разстояние, и СП е скоростта на провеждане. РЛ определя провеждането на импулсите по терминалните разклонения на двигателните влакна. Намаляването на СП на крайните разклонения на нервите може да

бъде прецизирано само чрез параметъра РЛ.

Измерени са амплитудата на М-отговора, СП и ΔL при следните нерви: medianus, ulnaris, fibularis и tibialis. Използвана е стандартна техника с повърхностни електроди. Изследването е проведено при 40 болни от диабетна полиневропатия, от които 16 жени на възраст от 27 до 78 години (средна възраст $62,2 \pm 3,7$) и 24 мъже на възраст от 31 до 84 години (средна възраст $63,3 \pm 2,4$).

Получените резултати при ДПНП при двигателните влакна на долните крайници за СП и ΔL са: n. fibularis - СП = $39,13 \pm 0,61$ m/s и $\Delta L = 6,22 \pm 0,21$ ms; n. tibialis - СП = $37,24 \pm 0,64$ m/s и $\Delta L = 6,43 \pm 0,27$ ms; при горните крайници: n. ulnaris - СП = $45,71 \pm 1,95$ m/s и $\Delta L = 3,91 \pm 0,77$ ms; n. medianus - СП = $47,41 \pm 3,88$ m/s и $\Delta L = 5,98 \pm 0,49$ ms. Изчислените стойности на РЛ за съответните нерви при ДПНП, сравнени с контролната група, са: n. fibularis - РЛ = $4,39 \pm 0,19$ ms, здрави: РЛ = $3,11 \pm 0,09$ ms; n. tibialis - РЛ = $4,53 \pm 0,26$ ms, здрави: РЛ = $3,23 \pm 0,05$ ms; n. ulnaris - РЛ = $2,27 \pm 0,17$ ms, здрави: РЛ = $1,59 \pm 0,03$ ms; n. medianus: РЛ = $4,51 \pm 0,48$ ms, здрави: РЛ = $1,67 \pm 0,03$ ms. Получените резултати при ДПНП показват изразено намаляване на амплитудата на М-отговора (n. fibularis = $2,79 \pm 0,25$ mV), забавена СП и нормална ΔL при двигателните влакна на долните и горните крайници. Намалената амплитуда на М-отговора и забавената скорост на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви на долните крайници доказва, че ДПНП е от смесен тип. При всички изследвани нерви - n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus и n. tibialis, се наблюдава удължаване на РЛ спрямо контролната група, което показва, че ДПНП е предимно дистален тип.

P-24

Континуирана амбулаторна перитонеална диализа (КАПД) - рутинен метод за лечение на диабетно болни с терминална хронична бъбречна недостатъчност (ТХБН)

Н. Ненчев, А. Джамбазова, Е. Маринова

Отделение по диализа, СБАЛЕНГ "Акад. Ив. Пенчев", София

През последните години КАПД навлезе в практиката като метод за лечение на диабетно болни с терминална хронична бъбречна недостатъчност. Все още се използва предимно при пациенти с проблемен съдов достъп.

В отделението по диализа при СБАЛЕНГ се лекуват с КАПД 9 болни със захарен диабет и ТХБН (2 мъже и 7 жени) на средна възраст $39,1 \pm 12,3$ години. Лечението е започнало след провеждане на хронично хемодиализа с различна продължителност или като първи избор. При болните се провеждат 4 до 5 диализни обмени дневно с различни декстрозни разтвори. Болните се контролират редовно всеки месец или на 2 месеца с изследване на кръвна картина, електролити и рутинна биохимия. Регулярно се провежда и контролен перитонеалеквипозиционен тест (ПЕТ) за оценка на почистващите възможности на перитонеума.

При болните се постига добра компенсация на водната и въглехидратната обмяна. Нуждите от субституиращо еритропоетиново лечение за корекция на анемичния синдром са минимални. Антихипертензивната терапия е редуцирана. Лечението на реналната остео дистрофия (РОД) продължава да бъде терапевтичен проблем.

КАПД се утвърди като метод на лечение ТХБН при диабетно болните. Налага се становището за по-ранно използване на метода още преди започване на хронично диализно лечение, в условията на адекватно проведена диспансеризация. С КАПД се постига добра клинична и социална рехабилитация.

P-25

Мутационен скрининг на Pparg-1 при деца и юноши с комбиниран тропен дефицит в България

И. Стоева, Г. Динева, А. Савов*

Университетска детска болница, София

**Лаборатория по молекулярна патология, СБАМАГ "Майчин дом", София*

Цел на проучването: Въвеждане на двустепенен мутационен скрининг за Pparg-1 при болни с хипосоматотропизъм и множествен тропен дефицит, установен в детска и юношеска възраст. Първа фаза: скрининг на пациентите с множествен тропен дефицит за 296-302 delAG. Втора фаза: разширяване на мутационния скрининг, като се обхваща целият втори екзон.

Пациенти и методи: Критерии за подбор на пациентите: доказан соматотропен дефицит (два стимулационни теста за СТХ), придружен от поне още един тропен дефицит. Изследвани са 41 пациенти (средна възраст 11,9 години, 15 момчета и 26 момчета от три различни етнически групи) и техните родители. Хормоналните серумни концентрации на СТХ, ТСХ, пролактин, ЛХ, ФСХ базално и след стимулация се определяха чрез Делфия. Базално се определяха нивата на T_4 , FT_4 , IGF-1 и IGFBP-3. След екстракция на ДНК от периферна кръв, амплификация на втори екзон, се проведе рестрикционен анализ с BcgI за установяване на 296-302 delAG, последван от SSCP. Пробите на пациентите с отклонена електрофоретична подвижност се секвенираха.

Резултати: Не се установиха хомозиготни мутации на 296-302 delAG. Чрез рестрикционния анализ се откриха 3 хетерозиготни мутации на 296-302 delAG при двама пациенти и един родител. Втората хетерозиготна мутация при пациентите бе доказана чрез директно секвениране - 150 delA. Абнормна електрофоретична подвижност на втори екзон се установи допълнително при трима други пациенти; двама от тях при секвенирането показаха 150 delA в хомозиготно състояние. При третия пациент е налице хетерозиготна мутация на 150 delA. При пациента и неговите родители са открити вече известни поли-

морфизми.

Заклучение: Сред изследваните от нас пациенти съобщаваната като "hot-spot" мутация 296-302 delAC се среща значително по-рядко - алелната честота е 2,4% и е сред най-ниските. Значително по-честа за българската популация е алелната честота на 150 delA - 7,4%. Доказването на Ppor-1 мутации при 12,6% от нашите болни го утвърждават като чест и значим етиологичен фактор при деца и юноши с множествен тропен дефицит. Необходимо е цялостно изследване на Ppor-1, включващо и трети екзон като трета фаза от мутационен скрининг.

Благодарност: Проф. А. Pfaffle, Университетска детска клиника, Лайпциг, Финансиран проект 17/2001, Медицински факултет, София, доц. И. Кременски, Лаборатория по молекулярна патология, проф. А. Grueters, Шарите-Вирхоф клиника, Берлин, фирма Pharmacia-Upjohn.

P-26

Случаи на тиреоиден карцином при пациенти, оперирани за хипертиреозидизъм

Т. Сечанов, Г. Ганчев, Н. Кънев, Д. Табаков, Ив. Мендизов
СБАЛЕНГ "Акад. Ив. Пенчев", София

За периода 1990-2002 г. в Клиниката по ендокринна хирургия на СБАЛЕНГ са оперирани 3424 болни с хипертиреозидизъм. При 126 (3,7%) е намерен интраоперативно тиреоиден карцином. Болните с Базедова болест бяха 1944, лекувани с тиреостатик за период от 1 до 10 години. Сред тях бяха установени 82 случая на тиреоиден карцином (преобладаващ окултен, склерозиращ в 80% от случаите). Болните с нодозна базедовифицирана струма бяха 1152, при които в 3,1% бе установен карцином. При случаите с "токсичен" аденом тиреоиден карцином бе установен при 2,4%.

Големият брой установени тиреоидни карциноми при болните с Базедова болест са случаи с начален тумор, където туморите с размери 1-1,5 cm съставляват 90% от случаите. При болните с нодозна базедовифицирана струма и "токсичен" аденом се наблюдават случаи на напреднал тиреоиден карцином.

Именно поради това всички случаи на хипертиреозидизъм трябва да бъдат строго наблюдавани и прецизно лекувани и при необходимост - срочно насочвани за оперативно лечение.

P-27

Съвременен подход и хирургично лечение на инциденталомите на надбъбречните жлези

Г. Ганчев, Т. Сечанов, Ив. Пунчев, Ю. Стойнов, Ив. Мендизов
СБАЛЕНГ "Акад. Ив. Пенчев", София

С понятието надбъбречен инциденталом е прието да се обозначава обем, заемащ процес в областта на надбъбречната жлеза, открит случайно при прилагането на различни визуализиращи методи по повод на друго заболяване, при отсъствието на клинични и лабораторни данни за патология на надбъбреците. С напредването на технологиите и усъвършенстването на техниките за образна диагностика броят и относителният дял на инциденталомите непрекъснато нараства. На базата на клиничния материал на Клиниката по ендокринна хирургия за периода 1980-2002 г., включващ 68 инциденталома, са направени анализ и обсъждане на проблемите на диференциалната диагноза, предоперативната визуализация и лабораторната констелация, на индикациите, методите и резултатите от хирургичното лечение.

Намереното голямо разнообразие в хистологичната находка и много високият процент на малигнени образувания (27,9% - 12 малигнени кортикостерома, 3 бъбречни карцинома, 2 саркома и 2 метастази) налагат необходимостта от прецизно предоперативно изследване, хирургично лечение и следоперативно проследяване на тези пациенти.

P-28

Ехография и тънкоиглена биопсия на щитовидната жлеза - надеждни методи за ранната диагноза на папиларния тиреоиден карцином

**Р. Ковачева, Р. С. Иванова*,
Н. Кънев**, Р. Б. Иванова,
А. Сарафова, А.-М. Борисова**

Клиника за заболявания на щитовидната жлеза и минералния обмен,

**Лаборатория по патоморфология и цитопатология,*

*** Клиника по ендокринна хирургия, СБАЛЕНГ, София*

Цел на проучването е установяване на диагностичната точност на ехографията и тънкоиглената биопсия под ехографски контрол на щитовидната жлеза (ТБЕК) при папиларния тиреоиден карцином (ПТК).

Материал и методи: При 110 пациенти - 17 мъже и 93 жени, на средна възраст 39,7 години (от 9 до 75 години) е извършена ехография и ТБЕК с цитологично изследване. Ехографското изследване е осъществено с апарат Ultramark 9, ATL, 10 MHz и Color Doppler и free-hand техника на ТБЕК. Подборът за ТБЕК се основава на наличието на ехографски белези за малигненост - неравни граници, хипоехогенна структура, микрокалцификати с акустично засенчване, бедна васкуларизация. Препаратите са оцветени по MGG метод и е оценена честотата на определени цитологични показатели - целуларитет, папиларни ламели, вътреядрени включвания и ядрени инвагинации. Всички болни са оперирани и диагнозата е хистологично верифицирана.

Резултати: 64 болни са с позитивна и 46 - със суспектна цитологична диагноза за ПТК. От болните с позитивна цитология при 61 (95%) диагнозата е потвърдена хистологично и при 3 случая е негативна (фалшиво позитивна). От болните със суспектна цитология хистологично се установява папиларен карцином при 34 случая (75%), а при 12 болни - нодозна фоликуларна

струма. Анализът на всички случаи с хистологично доказан ПТК (n = 95) показва среден размер на тумора $1,64 \pm 1,69$ cm, като при 39 болни (40%) туморът е с размери до 1 cm. Ехографската суспекция за малигнена лезия е потвърдена хистологично при 86,4% от случаите. Специфичните цитологични параметри се наблюдават най-често при случаите с хистологично доказан ПТК.

Заклучение: Ехографските критерии за малигненост и подбор на болните за ТБЕК с цитологично изследване са чувствителни и ефективни методи за ранна диагноза на папиларния тиреоиден карцином, особено при малки възли.

P-29

Влияние на микроелемента хром върху инсулиновата резистентност при захарен диабет тип 2

С. Владева, Д. Терзиева*

Клиника по ендокринология,

**Централна клинична лаборатория, Медицински университет, Пловдив*

Проучена е ролята на хрома в управлението на инсулиновата резистентност при 3Д тип 2. Изследвани са 80 диабетици с проследяване на серумните нива на имунореактивен инсулин (ИРИ) и НОМА-индекса преди и след добавка на 30 µg хром пиколинат за период от 60 дни. Получените резултати показват значимо снижаване на ИРИ и подобрене на НОМА-индекса - показатели, определящи степента на инсулиновата резистентност.

Налага се изводът за допълнителен прием на хром при 3Д тип 2.

P-30

Селен при захарен диабет тип 2

С. Владева, Е. Милиева*

Клиника по ендокринология,

**Катедра по биофизика,*

Медицински университет, Пловдив

Експериментални и клинични проучвания изясняват статуса на микроелемента селен в протичането на захарен диабет тип 2. Изследвани са 130 лица с диабет, разпределени в групи с оптимален и незадоволителен метаболитен контрол при давност на диабета до и над 5 години. Концентрацията на селен в серума преди и след добавка на селен пиколинат се определяше с

атомна абсорбционна спектрофотометрична методика.

Експерименталната част се проведе с препарати от стомах на плъх. Доказано бе, че селенът увеличава вътреклетъчния калций чрез инхибиране на двете мембраноактивни транспортни аденозинтрансфосфатази. Повишеният калций е мощен вторичен посредник в инсулиновото действие.

Клиничните резултати доказа значимо намаление на селена при болни със захарен диабет тип 2. Този дефицит е в пряка зависимост от продължителността на заболяването, лошия метаболитен контрол и възрастта на пациентите.

Посочените резултати налагат извода за добавка на селен в комплексната терапия на захарен диабет тип 2.



**BULGARIAN SOCIETY
OF ENDOCRINOLOGY
UNION OF MEDICAL SCIENTIFIC
SOCIETIES IN BULGARIA**

**VIITH NATIONAL CONGRESS
OF ENDOCRINOLOGY
(with international participation)**

VARNA, 15-18 October 2003

ORGANIZING COMMITTEE

CHAIRMAN: Prof. Dragomir Koev
SECRETARY: Ass. Prof. Georgy Kirilov
TREASURER: Alexander Shinkov

MEMBERS: Prof. Boyan Lozanov
Prof. Michail Protich
Prof. Lidia Koeva
Prof. Ivan Mendizov
Prof. Pavlina Angelova-Gateva
Prof. Valentina Tzaneva
Ass. Prof. Sabina Zacharieva
Ass. Prof. Vladimir Christov
Ass. Prof. Philip Kumanov
Ass. Prof. Bogdana Vasileva
Ass. Prof. Kalinka Koprivarova
Ass. Prof. Simeon Simeonov
Ass. Prof. Valentin Ivanov
Ass. Prof. Nedyalka Ovcharova
Alexander Alexandrov

ADDRESS OF THE ORGANIZING COMMITTEE:

Bulgarian Society of Endocrinology; Prof. Dragomir Koev - chairman
6, Damian Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria
Tel: (+ 359 2) 987 1497; (+ 359 2) 987 7201; Fax: (+ 359 2) 987 4145
E-mail: koev@medicalnet-bg.org

CONGRESS VENUE:

Riviera Holiday Club, Zlatni Pyassatzi (Golden Sands), Varna
Registration of participants: At the Registration desk in the lobby of Riviera Beach hotel
15 October: from 12,00 until 20,00 h
16 October: from 8,00 until 18,00 h
17 October: from 8,00 until 18,00 h

PROGRAM

15 October 2003

8,00 - 12,00	Pre-congress symposium of Eli Lilly Company
12,00 - 15,00	Accommodation and registration of participants
15,00 - 15,30	Opening of the congress

IST SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Prof. G. Dashev

	I-1. Meet the professor session
15,30 - 16,00	I-1.1. D. Robbins (Indianapolis, USA) - Diabetic cardiovascular disease: what is it and what can be done to prevent it?
16,00 - 16,30	I-1.2. S. Molvalivar (Istanbul, Turkey) - Patients with sellar masses in sella turcica
	I-2. State of the art lecture
16,30 - 17,00	I-2.1. S. Zacharieva, M. Orbetzova (Sofia) - Medical treatment of pituitary tumors (lecture sponsored by Pfizer)
17,00 - 17,30	I-2.2. Sl. Antic (Nish, Serbia and Montenegro) - Treatment of type 2 diabetes mellitus, possible role of PC-1
	I-3. Hot topic session: Treatment of type 2 diabetes: from the theory to the practice (sponsored by Les Laboratoires Servier)
	<i>Chairman: Prof. D. Koev</i>
	I-3.1. S. Zacharieva (Sofia) - Development of atherosclerosis and vascular protection in type 2 diabetes
	I-3.2. M. Petkova (Pleven) - Ischaemia in type 2 diabetes: the importance of tissue selectivity in clinical practice
	I-3.3. Vl. Christov (Sofia) - Diaprel MR in multifactorial approach in treatment of type 2 diabetes mellitus
	I-3.4. IDF congress news; Paris 2003: Guide in the treatment of type 2 diabetes mellitus
20,00 - 22,00	Dinner - granted by Les Laboratoires Servier

16 October 2003

IIND SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Prof. L. Koeva

- 8,30 - 9,00** **II-1. Meet the professor session**
II-1.1. B. Lozanov (Sofia) - Hypothyroidism: clinical and social aspects
- 9,00 - 9,30** **II-2. State of the art lecture**
II-2.1. A.-M. Borisova (Sofia) - Social-economic aspects of thyroid and parathyroid diseases and osteoporosis
- 9,30 - 10,30** **II-3. Scientific reports**
II-3.1. J. Gerenova, M. Buysschaert, Ch. Daumerie (Stara Zagora; Brussels - Belgium) - Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer
II-3.2. M. Petrova, G. Momova, L. Koeva, S. Todorov (Varna) - Attention-deficit hyperactivity disorder in women with subclinical hypothyroidism
II-3.3. R. Nenkov, R. Radev, Y. Kuzmanov, S. Kornovsky, S. Kuzmanov, K. Christov, I. Krasnaliev (Varna) - Incidence, clinical and morphological features of thyroid carcinoma for the period 1987-2002 year
II-3.4. R. Nenkov, R. Radev, Y. Kuzmanov, S. Kornovsky, S. Kuzmanov, K. Christov, I. Krasnaliev (Varna) - Argon-plasma coagulation in thyroid surgery for Hashimoto thyroiditis, an initial study
- 10,30 - 11,00** Coffee break
- 11,00 - 13,00** **II-4. Hot topic session: INVEST** - a new chance for the patients with hypertension and CAD. How to reduce the risk of diabetes mellitus?
(sponsored by Abbott Company)
Chairman: Prof. D. Koev
II-4.1. Z. Kamenov (Sofia) - What is INVEST and why it was necessary? Major characteristics and main results of INVEST
II-4.2. B. Georgiev (Sofia) - What answers did INVEST gave to the physicians regarding cardiovascular and metabolic risks?
II-4.3. Tz. Tankova (Sofia) - TARKA - a metabolically favorable and renoprotective combined therapy
- 13,00 - 13,30** Lunch - lunch boxes provided by Abbott
- 13,30 - 14,30** **Poster discussions P1 - P10**
Moderator: Ass. Prof. Ph. Kumanov

IIIRD SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Prof. B. Lozanov

- 14,30 - 15,00** III-1. State of the art lecture
III-1.1. S. Zacharieva (Sofia) - Dyslipidaemia in diabetes mellitus - the role of Phenofibrate (lecture sponsored by Labortiore Fournier)
- 15,00 - 15,30** III-1.2. Vl. Christov (Sofia) - Effects of Atorvastatin on cardiovascular morbidity and mortality - new evidence-based data (lecture sponsored by Pfizer Company)
- 15,30 - 17,00** III-2. Hot topic session: Diagnostics and treatment of thyroid carcinoma with recombinant human thyro-stimulating hormone (sponsored by Health 2000 - Genzyme)
Chairman: Prof. B. Lozanov
III-2.1. T. Hadjieva, R. Kovatcheva (Sofia) - Radioiodine treatment and long-term follow-up of patients with differentiated thyroid cancer - limitations of the clinical approach.
III-2.2. M. Luster (Wurzburg, Germany) - rhTSH - aided radioiodine ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma
III-2.3. R. Kovatcheva, T. Hadjieva, G. Kirilov, B. Lozanov (Sofia) - Application of recombinant human TSH (rhTSH) for stimulation of radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer in patients undergoing suppressive thyroxine therapy
- 17,00 - 19,30** *General Assembly of Bulgarian Society of Endocrinology*
- 20,00 - 23,00** Dinner granted by Health 2000 (Genzyme)

17 October 2003

IVTH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Ass. prof. S. Zacharieva

- 8,30 - 9,00** IV-1. State of the art lecture
IV-1.1. V. Sirakova (Varna) - Diabetes and heart diseases
- 9,00 - 9,30** IV-1.2. S. Torbova (Sofia) - Opportunity for control of vascular complications in patients with diabetes mellitus with Lisinopril (Diroton) (lecture sponsored by Gedeon Richter)
- 9,30 - 10,30** IV-2. Scientific reports
IV-2.1. P. Kamenova, D. Koev, L. Dakovska, G. Kirilov (Sofia) - Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes
IV-2.2. M. Hristova, L. Koeva, D. Toncheva, G. Chaldakov (Varna) - Metabolic syndrome: correlation of chronic inflammation, C-reactive protein and leptin
IV-2.3. D. Dimitrov, L. Koeva (Varna) - Reduction of gastrointestinal side effects of Orlistat (Xenical) in obese patients by adding Ispanhula husk (Mucofalk)
IV- 2.4. E. Petkov (Pavlikeni) - Clinical studies with Perga in patients suffering from obesity and impaired glucose tolerance
- 10,30 - 11,00** Coffee break

VTH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Ass. prof. K. Koprivarova

V-1. Meet the professor session

11,00 - 11,30 V-1.1. Milcho Bogoev (Skopje, Macedonia) - Characteristics of diabetes mellitus in Macedonia

V-2. State of the art lecture

11,30 - 12,00 V-2.1. Vl. Christov (Sofia) - Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management

12,00 - 13,00 **V-3. Hot topic session:** Lescol and Diovan in the struggle with the cardiovascular risk (sponsored by Novartis)

Chairman: Prof. L. Koeva

V-3.1. Vl. Christov (Sofia) - Diovan and Co-Diovan - therapy of first choice in the treatment of hypertension in type 2 diabetes

V-3.2. Tz. Tankova (Sofia) - Integral control of lipid profile with Lescol XL in diabetic patients

V-3.3. M. Boyanov (Sofia) - Therapeutic influence on the bone quality

13,00 - 13,30 Lunch - lunch boxes provided by Novartis

13,30 - 14,30 **Poster discussions P11-P20**

Moderator: Ass. Prof. N. Ovcharova (Sofia)

VITH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Prof. D. Koev

VI-1. State of the art lecture

14,30 - 15,00 VI-1.1. I. Tzinlikov (Pleven) - Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular disease - breaking the link

VI-2. Hot topic session: Pediatric endocrinology

15,00 - 15,30 VI-2.1. K. Koprivarova (Sofia) - Hypoglycaemic syndrome in children and adolescents

15,30 - 17,00 **VI-3. Scientific Reports**

VI-3.1. V. Sirakova, Y. Yotov, V. Yotova (Varna) - Is physical capacity of young adults with type 1 diabetes mellitus altered?

VI-3.2. V. Tzaneva, M. Georgieva-Shakola, V. Bojadjiev, V. Yotova (Varna) - Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver in childhood

VI-3.3. V. Yotova, V. Tzaneva, K. Petrova (Varna) - Trends in the obesity prevalence among prepubertal children. Parallels with the recently proposed BMI standards for international comparisons

VI-3.4. M. Arshinkova, K. Koprivarova, G. Kirilov, Z. Abadjieva (Sofia) - Influence of glycaemic control and diabetes duration on the serum levels of IGF-1 in children and adolescents

-
- VI-3.5. I. Stoeva, L. Jeleva, G. Dineva (Sofia) - Thyroid function and antibodies in mothers of children with abnormal results in neonatal thyroid screening program
VI-3.6. I. Domuschiev (Sofia) - Increased dispersion of QT-interval (QTd) and of corrected QT-interval (QTdc) in patients with type 1 diabetes mellitus
- 17,00 - 17,30 Coffee break

VIITH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Assoc. Prof. I.Tzinlikov

- VII-1. State of the art lecture**
17,30 - 18,00 VII-1.1. D. Koev (Sofia) - Adiponectin - a new metabolic regulator of the adipocyte family
- 18,00 - 19,30 **VII-2. Hot topic session:** Today's therapeutic targets - tomorrow's therapeutic standards (sponsored by Aventis)
VII-2.1. VI. Christov (Sofia) - Meta-analysis of Glimepiride (Amaryl) in the global practice
VII-2.2. L. Koeva (Varna) - Overcoming the barriers in insulin therapy to achieve maximal control with insulin Glargine (Lantus)
- 20,00 - 23,00 Dinner - granted by Aventis

18 October 2003

VIIITH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Prof. M. Protich

- VIII-1. State of the art lecture**
8,30 - 9,00 VIII-1.1. Ph. Koumanov, A. Tomova (Sofia) - Endocrine aspects of normal puberty
- VIII-2. Scientific Reports**
9,00 - 9,30 VIII-2.1. G. Kirilov, E. Natchev, S. Zacharieva, V. Mitev, V. Lozanov, L. Dakovska, P. Dukova (Sofia) - Endothelin and homocystein plasma levels in acromegaly
VIII-2.2. V. Dokov, D. Radionova, W. Dokov (Varna) - Is the structure of pineal gland influenced by the presence of acervulus?
- 9,30 - 10,30 **VIII-3. Hot topic session**, sponsored by Aquachim (Merck)
Chairman: Assoc. prof. B. Velikov
VIII-3.1. H. Howlett (United Kingdom) - Improved standarts of care with a Metformin based treatment strategy
- 10,30 - 11,00 Coffee break - granted by Aquachim (Merck)

IXTH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Ass. prof. Vl. Christov

- 11,00 - 11,30** **IX-1. Hot topic session** - Osteoporosis
IX-1.1. P. Popivanov (Sofia) - News in the treatment of osteoporosis (lecture granted by Merck, Sharp and Dohme)
- 11,30 - 12,00** **IX-2. State of the art lecture**
IX-2.1. D. Ziegler, H. Nowak, P.A. Low (Dusseldorf, Germany and Rochester, USA) - Treatment of symptomatic polyneuropathy with the antioxidant α -Lipoic acid: a metaanalysis (lecture presented by P.Kamenova on behalf of 8 and with permission of the authors, sponsored by Ecopharm)
- 12,00 - 13,00** **IX-3. Hot topic session** - Early combination naturally with Rosiglitazone (Avandia) to overcome insulin resistance (sponsored by Glaxo-Smith-Kline)
Chairman: Prof. M. Protich
IX-3.1. D. Koev (Sofia) - Thiazolidindiones and insulin resistance
IX-3.2. Vl. Christov (Sofia) - Rosiglitazone (Avandia) - a key to overcome insulin resistance and to achieve optimal control of type 2 diabetes mellitus
- 13,00 - 13,30** Lunch - lunch boxes provided by Glaxo-Smith-Kline
- 13,30 - 14,30** **Poster discussions P21 - P30**
Moderator: Ass. Prof. V. Tzaneva

XTH SCIENTIFIC SESSION

Chairman: Ass. prof. G. Kirilov

- 14,30 - 15,00** **X-1. State of the art lecture**
X-1.1. W. Trenker (Vien, Austria) - Importance of 24-hour monitoring of blood glucose (lecture sponsored by Liveda Med 2000)
- 15,00 - 15,30** X-1.2. L. Koeva (Varna) - Ciprofibrat (Lipantor) in the treatment of hyperlipoproteinemias (lecture sponsored by Sanofi)
- 15,30 - 17,00** **X-2. Scientific Reports**
X-2.1. M. Orbetzova, V. Orbetzova, M. Andreeva, G. Genchev (Sofia) - Carbohydrate disturbances in patients with Cushing's syndrome
X-2.2. Tz. Tankova, S. Cherninkova, D. Koev (Sofia) - Treatment of diabetic mononeuropathy with α -Lipoic acid
X-2.3. H. Bohchelian, L. Koeva, A. Klisarova, G. Tranulov (Varna) - Radionuclide investigation applied for differential diagnosis of diabetic foot infection
X-2.4. M. Petkova, B. Pancheva, G. Raianova, A. Velkova (Pleven) - Effect of health reform in Bulgaria on the frequency of acute complications in patients with diabetes mellitus
X-2.5. K. Todorova, V. Mazneikova, St. Ivanov (Sofia) - Can education during pregnancy improve perinatal outcome in diabetic pregnancies

	X-2.6. A. S. Alexandrov, N. A. Alexandrov (Sofia) - Web site for Bulgarian Society of Endocrinology
17,00 - 17,30	Coffee break - granted by Liveda Med 2000
17,30 - 18,00	X-2.7. M. Petkova (Pleven) - Early insulin treatment in type 2 diabetes mellitus
18,00 - 19,30	X-3. Hot topic session: Start With Novomix 30 in Bulgaria (sponsored by Novo Nordisk) Chairman: Prof. D. Koev X-3.1. V. Hristov (Sofia) - NovoMix 30 - News from ADA and IDF X-3.2. T. Tankova (Sofia) - Start with NovoMix 30 in Bulgaria X-3.3. M. Pavlova - Lessons from the NovoMix 30 experience
19,30 - 20,00	Closing ceremony
20,00 - 23,00	Gala-dinner - granted by Novo Nordisk

POSTERS

- P-1 Kr. Vizev (Sofia) - The biological age as a medico-social problem and the influence of endocrine factors
- P-2 A. Tomova, Ph. Kumanov, G. Kirilov (Sofia) - Alteration of growth hormone secretion in women with anorexia nervosa
- P-3 I. Domuschiev (Sofia) - Determination of cytoplasmic islet-cell autoantibodies (ICA) in type 1 diabetics by ELISA-kit "Islet TM-ICA"
- P-4 G. Grozeva, I. Atanasova, N. Aslanova - Thyroid, parietal-cell and GAD65 antibodies in patients with autoimmune thyroid disease and diabetes mellitus type 1
- P-5 J. Gerenova, I. Manolova, Kr. Halacheva (St. Zagora) - IL-6 and TNF- α serum levels and their possible role as indicators of Graves' disease activity in order to predict the clinical outcome of the Methimazole treatment
- P-6 A. Bivolarska, D. Staikov, V. Belovegdov, V. Videva (Plovdiv) - Carcinoid in a "suite" of a cacinoma
- P-7 M. Boyanov, Zh. Boneva, A. Zontseva, M. Protich (Sofia) - Plasma homocystein, folates and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes patients on Metformin treatment
- P-8 K. Todorova, V. Mazneikova, St. Ivanov (Sofia) - Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high level of haemoglobin A1c values in early prgnancy
- P-9 V. Tzaneva, V. Yotova, M. Georgieva (Varna) - Co-occurrence of diabetes mellitus with chronic hepatitis and liver cirrhosis
- P-10 A. Angelov, E. Angelova, V. Sirakova (Varna), - Coronary risk factors and their modification in patients with diabetes mellitus - analysis of the status in a single general practice
- P-11 G. Rayanova, T. Rusev, T. Mikova (Pleven) - Arterial hypertension - a risk factor for diabetic retinopathy
- P-12 M. Ikonomov (Haskovo) - Diabetes mellitus and brain vessel disease - actual problems of diagnostics, treatment and prophylactcs
- P-13 M. Ikonomov (Haskovo) - Diagnostic and therapeutical problems of diabetic polyneuropathy
- P-14 I. Zankova, N. Veleva (Sofia) - Depression in diabetics
- P-15 P. Angelova-Gateva, S. Zacharieva, A. Tomova, N. Ovcharova, A. Elenkova, N. U. Lozanov (Sofia) - To the diagnosis of the metabolic syndrome
- P-16 Zh. Boneva, Vl. Christov (Sofia) - The change of RMR in treatment of obese patients with diet and Sibutramine hydrochloride
- P-17 E. Stoynev (Sofia) - The metabolic diseases as a risk factor causing premature aging
- P-18 K. Polonov (Sofia) - Therapeutic effect of low energy diets in patients with metabolic diseases
- P-19 R. B. Ivanova, L. Ivanova, G. Kirilov, B. Lozanov (Sofia) - Evaluation of thyroid status in pregnant women under supplementation with jodised table salt
- P-20 Ch. Petrova, G. Nikoloff, P. Christova (Pleven) - Serum collagen type IV in diabetic children
- P-21 G. Nikoloff, Ch. Petrova, P. Christova (Pleven) - Relationship between anti-collagen type IV IgG subclasses and the development of diabetic microvascular complications
- P-22 R. S. Ivanova, N. Kanev, P. Karanova, R. Kovacheva, R. B. Ivanova, M. Genova (Sofia) - Primary thyroid lymphoma: clinical and morphological study
- P-23 A. S. Alexandrov, B. A. Ishpekova (Sofia) - Electromyographic study on patients with diabetic polyneuropathies by residual latency parameter
- P-24 N. Nenchev, A. Djambazova, E. Marinova (Sofia) - Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) - routine method for the treatment of diabrtic patients with terminal chronic renal failure (TCRF)

-
- P-25 I. Stoeva, G. Dineva, A. Savov (Sofia) - Mutational screening of PROP-1 in children and adolescents with combined trophic deficit in Bulgaria
- P-26 T. Setchanov, G. Ganchev, N. Kaneff, D. Tabakov, Iv. Mendizov (Sofia) - Incidence of thyroid cancer among patients operated on for hyperthyroidism
- P-27 G. Ganchev, T. Setchanov, Iv. Punchev, J. Stoinov, Iv. Mendizov (Sofia) - Current approach and surgical management of incidentally discovered adrenal masses
- P-28 R. Kovacheva, R. S. Ivanova, N. Kanev, R. B. Ivanova, A. Sarafova, A.-M. Borissova (Sofia) - Echography and fine-needle biopsy under ultrasound control - a reliable tools for early diagnosis of papillary thyroid carcinoma
- P-29 S. Vladeva, D. Terzieva (Plovdiv) - Import of the trace element chromium on insulin resistance in type 2 diabetes meltius
- P-30 S. Vladeva, E. Milieva (Plovdiv) - Selenium in type 2 diabetes meltius

I-1.2.

Patients with Sellar Masses in Sella Turcica

S. Molvalivar

It is a nightmare for endocrinologists to see a patient with a sellar mass that does not look like a pituitary adenoma or craniopharyngioma. It might be anything. Can we seek help from the neurosurgeon? I am not so sure...

We can summarize the problem under three headings:

1. How do these patients come to endocrinologists? They rarely come to us directly and are almost always referred to us by neurologists, neurosurgeons, gynecologist, ophthalmologist or physicians. The patient usually comes with a CT or MR imaging in her/his hand. Why do these patients seek for help at the first place. Most frequently because of headache or visual loss.

2. Which endocrine tests should we perform? We should never say: "Let us perform all the endocrine tests and see what they are going to hint". It ends in chaos. We should take a careful history and make a thorough physical examination. Afterwards we can decide which tests and imaging techniques will take us out of darkness. Imaging help us a lot. It has improved beyond my imagination. So far so good. However it does not replace a good clinical judgement.

3. What are we going to do with the patient now? If the endocrine tests show hypopituitarism, fair enough. We start replacement therapy. However, it does not solve the problem. We have to know what is going on. The most important point is the neurological defects, especially the visual capacity. If it is endangered, what we can do? Can we ameliorate it by medical therapy? If not, the neurosurgeons should step in. But it is we, the endocrinologists who should decide on the next step.

Endocrinology is a late developer, and it is quite natural. Without the help of laboratory we are at a loss, and the hormone assays have become available only for the last 20-30 years. But we should be careful about interpreting the hormone results.

I have always had a feeling about endocrinology. It has got a touch of phantasy. My colleagues do not like this expression. However, in the last EFES

meeting there was a beautiful talk about the future of endocrinology. The pitfalls of endocrinology were mentioned. Believe it or not, one of the comments was this: Endocrinology is too intellectual...

Let us enjoy this too intellectual field and see what happens to patients with sellar masses...

I-2.1.

Medical Treatment of Pituitary Tumours

S. Zacharieva, M. Orbetzova

*Clinical Center of Endocrinology,
Medical University, Sofia*

Medical therapy with dopamine agonists is the most effective management of prolactin-producing adenomas and is considered to be a treatment of choice. Surgery and pituitary radiation are relevant for patients who either do not tolerate or do not respond to dopamine agonists. Somatostatin analogues are effective medical therapy for patients with acromegaly and are usually administered in cases with GH oversecretion following surgical resection. Medical treatment in patients with Cushing's disease is directed mainly to adrenal glands in order to reduce cortisol oversecretion. Unfortunately, no effective medical therapy for reducing pituitary corticotropin production exists. Medical therapy with dopamine agonists or somatostatin analogues for gonadotrophin secreting adenomas has limited utility but is employed in patients who are unable to undergo surgery, and might delay or prevent additional tumor growth. Many patients with pituitary adenomas can be successfully treated either with dopamine agonists for prolactinoma or surgery for other types of tumors. However, a substantial number of patients require multimodality treatment approach including medical therapy, surgery, and pituitary radiation. Having in mind that biologic behavior of pituitary adenomas varies considerably, a patient with a pituitary adenoma requires lifelong regular monitoring for hormone oversecretion, tumor recurrence, and development of pituitary hormone deficiency.

II-1.1.

Hypothyroidism: Clinical and Social Aspects

B. Lozanov

*Clinical Center of Endocrinology,
Medical University, Sofia*

The variety of clinical manifestations of hypothyroidism is defined by the causal factors, the degree of hormonal deficiency and the age of its onset. These concern the physical and mental development in the childhood and adolescence as well as many neuro-psychic, cardio-vascular and metabolic parameters in any age which determine the quality of life and personal realization. Hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and ischemic heart disease a part of obesity, hypertension and smoking, and has a proper relation to the morbidity and the mortality of whole population. This characteristics and the high frequency of the disease (increasing from 5-6% in young people up to 11-17% in adults above 60 y of age) determine its great medical and social significance.

The clinical problems of hypothyroidism are related to the suspecting and diagnosing the disease in respect to be treated in term by adequate doses thyroxin (LT₄). These concern also the subclinical hypothyroidism which gives rise to hypercholesterolemia and atherogenic risk. Diastolic hypertension is available in 25-40% of patients and silent myocardial ischemia and/or asymmetric septal hypertrophy in 22%. For that reason TSH-screening appears advisable not only for the newborns but also for the adults at risk including the persons above 60 y of age. Replacement therapy by LT₄ eliminates all abnormalities and clinical features ensuring normal physical/mental development. It may prevent atherosclerosis and CV complications. The treatment strategy should be considered in regard to the preliminary incidents or provoked side effects. Hypothyroidism might be transient, in some cases spontaneously (in thyroidites), in others after surgery or radiation of thyroid gland. The needed doses of LT₄ may be changed in different situations. It is required to monitor TSH and clinical features every 3-6 months under treatment so that its effec-

tiveness is evaluated. In this way it is possible to avoid severe side effects and complications whose cost might be very high.

II-2.1.

Social-economic Aspects of Thyroid and Parathyroid Diseases and Osteoporosis

A.-M. Borissova

*University Hospital of Endocrinology,
Medical University, Sofia*

Prophylaxis of iodine deficiency has significantly reduced the prevalence of goiter and thus the direct and indirect costs and the overall economic impact of endemic goiter being the most common and important thyroid disease. Iodine deficiency is the most common cause of hypothyroidism worldwide (overt hypothyroidism 1-2%, subclinical - 8% of females and 3% of males). A rather high prevalence of thyroid carcinoma has been established amongst children after the Chernobyl accident in 1986 and there is overt iodine deficiency in the Russian population. Comparative studies have been performed in neighbouring countries. A study in 3000 schoolchildren in Poland has demonstrated decreased thyroid volume but increased Tg-Ab level after the implementation of iodine supplementation. A moderate increase in the prevalence of Graves' disease, autoimmune thyroiditis, differentiated thyroid carcinoma, iodine deficiency and increased goitrogenesis has been established in Hungarian children. Diffuse goiter has been found in 63% of children and 24% of adults in a region of moderate iodine deficiency in the Czech Republic. The cases of nodular goiter have increased, while the prevalence of thyroid carcinoma is 0,1%. High prevalence of hypothyroidism and thyroid carcinoma in both children and adults has been found in a region with high iodine intake in China (urinary iodine excretion rate 614 µg/l), thus demonstrating the inability of iodine to prevent these diseases. Similar correlation between excessive iodine intake and thyroid carcinoma has been reported by Japanese authors and they have postulated to be careful with iodine supplementation programs. Less than

5% of adults have a palpable solitary nodule and additional assessment is required in the majority of cases. The diagnostic/therapeutic algorithm in nodular goiter includes ultrasound and cytological analysis of the nodule (fine-needle aspiration biopsy FNAB). In about 87,3% of cases FNAB affects the decision for surgical treatment and thus thyroidectomies for thyroid carcinoma have doubled during recent years. The lowest prevalence of thyroid carcinoma has been reported in Denmark, The Netherlands, Slovakia (0,02 cases/1000) while the highest - in Island and Hawaii (0,04 cases/1000). The different iodine intake is one of the reasons for this geographic difference. The high iodine intake moderately increases the risk of thyroid carcinoma. Thus iodine supplementation programs should be carefully followed to avoid excessive iodine intake. Guidelines from both sides of the Atlantic recommend radioactive iodine therapy for toxic nodular goiter as the most acceptable and cost-effective approach. The most important factor to be considered in radioactive iodine therapy is the thyroid volume while in thyroid surgery - that's patient's age. Percutaneous alcoholic sclerosing and radioiodine therapy allow the same therapeutic effect to be achieved at a lower ^{131}I dose. Percutaneous alcoholic sclerosing is effective as monotherapy in 88% of cases with toxic adenoma and it is also well tolerated and cheap. Thyroid autoimmune ophthalmopathy is present in 50% of cases with Graves' disease (females > males), severe forms of the disease accounting for 3 to 5% of cases (males:females = 4:1). Infertility and thyroid diseases are closely interrelated in both sexes. Hypoparathyroidism has been found in 1,5% of about 6000 patients after surgery for benign or malignant thyroid diseases. The prevalence of primary hyperparathyroidism is about 3/1000 in the general population and 21/1000 in postmenopausal females. The high fracture risk is the main health consequence of osteoporosis. One osteoporotic fracture occurs every 30 seconds in Europe. Males lose about 1,4 years of the last years of their life in serious restrictions in their everyday activities, and females - about 2,7 years. This has a dramatic impact on their quality of life.

II-3.1.

Graves' Disease, Thyroid Nodules and Thyroid Cancer

J. Gerenova*,

M. Buysschaert, Ch. Daumerie

*Service d'Endocrinologie et Nutrition,
Cliniques Universitaires St Luc,*

Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

** Department of Internal Medicine,
Medical Faculty, Thracian University,
Stara Zagora, Bulgaria*

Thyroid nodules in patients with Graves' disease (GD) are common and much controversy surrounds the incidence of coexistent thyroid cancer. In order to more accurately estimate this frequency we studied retrospectively 103 patients operated for GD in the University Clinic St Luc in Brussels, Belgium between 1990 and 2000. The patients were classified as Group I - with a solitary palpable nodule (n = 5; 4,9%), Group II - with multiple palpable nodules (n = 13; 12,6%), Group III - with a large diffuse goiter without clinical evidence of thyroid nodules (n = 85). Group III was subdivided in: Group IIIa - with nodule(s) evidenced by imaging techniques - radionuclide imaging and/or ultrasonography (n = 18; 17,5%) and Group IIIb - with diffuse goiter (n = 67; 65%).

Our study shows that 35% (36/103) of a cohort of 103 subjects with GD had thyroid nodules. Eight patients (8/103 - 7,8%) had differentiated papillary cancer, all but one tumour were microcarcinomas. Malignancies were significantly more frequent when nodules were found on clinical examination (p = 0,03). We also observed more thyroid cancers in the total group of patients with nodules than in those with non-nodular diffuse goiter (p = 0,02).

Our results suggest that thyroid nodules are frequent in GD and that differentiated cancers have high prevalence in GD patients with nodular lesions. Although in most cases there is no aggressive histological pattern, caution is needed in the follow-up.

II-3.2.

Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Women with Subclinical Hypothyroidism

M. Petrova, L. Koeva,
G. Momova*, S. Todorov*

Clinic of Endocrinology,

**Clinic of Psychiatry and Mental Psychology,*

Medical University, Varna

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) usually begins in childhood but excessive activity, impulsivity and academic failure are a hallmark of social behaviour of the person throughout his/her entire life. Sex and age ratio vary as follows: boy to girl ratio varies from 3:1 to 9:1. In contrast, in older adolescents the ratio is 1:1 and among young adults females predominate (2:1). Test of clinic-based voluntary patients show less expressed impulsivity and hyperactivity of women in comparison with those of men. In clinical tests these differences are non-significant. Among the wide spectrum of psychic syndromes ADHD is a manifestation of thyroid deficiency. Genetic changes of dopaminergic receptors of the frontostriatum have been established. Molecular markers for ADHD are still under research, but the prevailing opinion is that the diagnosis is clinical. Subclinical hypothyroidism (SH) has a higher prevalence in elderly subjects. Cognitive impairment and atypical signs and symptoms as rapid cycling bipolar episodes, lack of energy and depression in post-partum period are often attributed to age.

Aim: To investigate the frequency of ADHD in voluntary patients and to assess the influence of SH on ADHD.

Method: 2591 patients have been examined in the Clinic of Psychiatry and Medical Psychology. 35 of them responded to the diagnostic criteria of ADHD according to DSM-IV. Functional test of the thyroid include TTH, FT₄, FT₃ (RIA), US (7,5 MHz).

Results: From all 2591 subjects 35 have ADHD (frequency 1,35%). 22 patients have increased TTH and they are subject to psychological and endocrinological tests. The clinical manifestations of the 22 tested subjects are grouped as follows: A. Predominant hyperactivity and impulsiv-

ity: n = 7 (females), age 22,45; score from psychic tests = 110; TTH 6,77 mU/l; FT₄ 20,54 pmol/l; index of correlation between IQ and TTH - r = -0,24; B. Predominant inattention n = 11, age 23,15; score from psychic tests = 114; TTH 6,98 mU/l; FT₄ 23,14 pmol/l; index of correlation between IQ and TTH - r = -0,31; C. Combined symptoms n = 4, age 21,18; score 98, TTH 5,98 mU/l; FT₄ 18,32 pmol/l; index of correlation between IQ and TTH - r = -0,09.

Conclusion: The frequency of ADHD among women with SH is 1,35 % and this is a figure considerably lower than the figures of the other European countries. Attention tests monitor prevailing impairment in women with SH. The index of correlation between TTH and psychological tests is non-significant.

II-3.3.

Incidence, Clinical and Morphological Features of Thyroid Carcinoma for the Period 1987-2002 Year

R. Nenkov, R. Radev, Y. Kuzmanov,
S. Kornovsky, S. Kuzmanov,
K. Christozov*, I. Krasnaliev**

Clinic of Thoracic Surgery,

** Clinic of Endocrinology,*

*** Clinic of Pathomorphology,*

Medical University, Varna

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

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

Results: The incidence of thyroid carcinoma, expressed as a part of the total number of operated patients with nodular thyroid disease showed two

spike-shaped increases in 1990-1991 to 12,3% and in 2001-2002 to 15,97 - 22% with initial mean values of 5,2% for the first years of the studied period. Papillary carcinoma was found in 107 (79,85%) patients, in 67 (87,01%) of them for the last 5 years. Microcarcinoma was detected in 33 (24,6%) cases, in 15 (11,9%) of which - in last 2 years. Multifocal carcinoma was found in 13 (9,7%) patients, 11 (84,61%) from them also in the last 2 years. Hashimoto thyroiditis in coincidence with thyroid cancer was diagnosed in 26 (19,4%) patients, respectively 15 (57,6%) for the last 2 years.

Discussion: A significant annual increase in the total count of patients operated for thyroid cancer is observed for the last decade. Stronger domination of the differentiated papillary carcinoma is also found. Some forms (unpalpable microcarcinomas and multifocal cancers), typically observed in populations after low dose radiation as well as thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis became more frequent, markedly in the last 2 years. Thus, earlier and more aggressive attempts for morphological verification and surgical treatment of even small (under 10 mm) nodular lesions in the thyroid gland are justified.

II-3.4.

Argon-plasma Coagulation in Thyroid Surgery for Hashimoto Thyroiditis, an Initial Study

R. Nenkov, R. Radev, Y. Kuzmanov,
S. Kornovsky, S. Kuzmanov,
K. Christozov*, I. Krasnaliev**

Clinic of Thoracic Surgery,

**Clinic of Endocrinology,*

***Clinic of Pathomorphology,*

Medical University, Varna

The traditional thyroid surgery requires the usage of haemostatic instruments and ligation of vessels of various size, resulting in substantial blood loss, tissue trauma and operative time lengthening. We report a new technique of thyroid resection, using an argon-plasma coagulation system, applied for the present only in some cases of Hashimoto thyroiditis indicated for surgical treatment, with the purpose to avoid the above surgical disadvantages.

Aim: To present the technique, its indications, results and advantages compared with the conventional thyroid resection.

Material and methods: 14 consecutive patients with Hashimoto thyroiditis, admitted for surgical treatment in the Clinic of Thoracic Surgery, Medical University, Varna, for the period from 01.01. to 01.06.2003 year. Preoperative ultrasound examination and thyroid hormone testing have been performed in all patients for determination of the indications for surgical treatment. FNA biopsy was accomplished in 3 (23,1%) patients with suspicious for malignancy lesions. All patients were females, mean age 34,6 years. In 5 (35,7%) patients a conventional resection was performed and in the rest 9 (64,3%) cases argon-plasma coagulation was used. The argon-plasma coagulator is composed of two devices: a high frequency power generator (it may be used for conventional electrocautery) and an argon aggregate, feeding gas under determined pressure and changeable output.

Results: Two isthmectomies with partial resection of both lobes, four partial lobectomies and three subtotal lobectomies were performed. 20W power has been used without needs for additional instruments and haemostasis. The advantages of argon-plasma technique we have observed were: lack of bleeding, smooth resection line, without bedraggling of thyroid tissue, shortening the operative time and hospital stay.

Conclusions: Though initial, our experience delineates the argon-plasma resection as a safe and valuable tool in the surgical treatment of thyroid diseases in selected patients and indications.

III-1.1.

Dyslipidaemia in Diabetes Mellitus - the Role of Phenofibrates

S. Zacharieva

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

Patients with diabetes mellitus carry 2-4 times higher risk for development of coronary heart disease (CHD), due to the presence of various risk factors including dyslipidaemia. As the unfavourable

influence of the risk factors for CHD is multiplied, even mild dyslipidaemia may increase significantly the cardiovascular risk in diabetic patients. Dyslipidaemia in diabetes mellitus is characterized by increased levels of triglycerides (TG), decreased levels of high density cholesterol (HDL-C) and predominance of small dense LDL particles. The control of dyslipidaemia should be taken into account as it is as important as the control of hyperglycaemia in forming the overall therapeutical strategy for the patients with diabetes mellitus. Aggressive treatment of dyslipidaemia associated with diabetes decreases the risk of CHD. Some clinical studies have shown, that phenofibrates are a treatment of choice in primary and secondary prevention of diabetes mellitus type 2. They are particularly relevant for patients with overweight and insulin resistance as well as for those with low HDL-C. Micronized phenofibrate Lipanthyl 200 M leads to significant decrease in HDL-C levels and delays the progression of atheromatose plaque in patients with diabetes mellitus. These data are supported by numerous multicenter studies as well as by our own clinical experience.

III-1.2.

Effects of Atorvastatin on Cardiovascular Morbidity and Mortality - New Evidence Based Data

VI. Hristov

*Clinic of Endocrinology,
Alexandrovska University Hospital, Sofia*

NCEP ATP-III classifies diabetes patient as CHD equivalent patient. From practical point of view this means that in diabetes patient the target cholesterol levels should be equal to the target levels for CHD patient.

Sortis (Atorvastatin) is proven and effective lipid-lowering agent that helps highest percentage of patients to reach their target cholesterol level. In addition to the statin effects it exhibits beneficial effects beyond cholesterol lowering, the so-called pleiotropic effects. These pleiotropic mechanisms of action explain its beneficial acute and chronic effects in cardiovascular disease beyond its anti-atherogenic effect. Atorvastatin decreases platelet

activation and vascular reactivity, improves R-R variability (an indicator of all cause mortality), aortic elasticity and left ventricular systolic function. The results of several large Atorvastatin clinical trials were announced in the last two years: The GREEK Atorvastatin study and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study, Angle-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA) & Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). The patient population investigated in the above studies is quite diverse: patients with proven CHD in the first trial, patients with high blood pressure and slightly high or close to the normal cholesterol in ASCOTT-LLA ($\leq 6,5$ mmol/l) and patients with type 2 diabetes and no medical history of CHD in CARDS. As a result of significant benefit on cardiovascular morbidity and mortality demonstrated by Sortis the initially planned 5-years ASCOTT-LLA was stopped 3,3 years earlier and 4-years planned CARDS - two years earlier. Such practice is extremely rare in the evidence-based medicine and must be well-founded. GREACE is clinical trial that compares the usual clinical treatment of CHD in Greece with atorvastatin treatment to target levels. Long-term aggressive lipid-lowering atorvastatin treatment to target levels significantly reduces, in comparison with "usual" care, total and coronary mortality, coronary morbidity and stroke. Cardiovascular complications and especially coronary heart disease and stroke are the main mortality cause in up to 75% of the patients with type 2 diabetes. The growing evidence about the role of the lipid-lowering treatment imposes the need for re-assessment and broader usage of statins in the endocrinology practice.

III-2.2.

rhTSH-Aided Radioiodine Ablation and Treatment of Well-differentiated Thyroid Carcinoma

M. Luster

*Department of Nuclear Medicine,
University of Wurzburg*

For over five decades, along with surgical resection and thyroid hormone suppressive therapy

(THST) with Levothyroxine (LT₄), 131-iodine (¹³¹I) therapy has been a mainstay in the management of well-differentiated thyroid carcinoma. Activities ≥ 925 MBq (25 mCi) of radioiodine are administered for two main purposes: 1) ablation of healthy thyroid tissue remaining after thyroidectomy, and of any extant microscopic cancer deposits or 2) curative or palliative treatment of inoperable functioning primary tumor, local recurrences or lymph node or distant metastases. Administration of such activities also permits "post-therapy" whole-body scanning (WBS), which may detect lesions not visualized on diagnostic WBS or on other imaging modalities, and thereby may influence disease management.

Radioiodine trapping and retention by functioning thyroid tissue are believed to be optimized when serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH) are high, 30 to 50 IU/ml or greater. Historically, serum TSH elevation has been attained by withdrawal of LT₄ for 4 weeks or more.

However, during and often also beyond this time, THST withdrawal frequently results in severe clinical hypothyroidism. Symptoms including cognitive impairment, emotional dysfunction, and physical discomfort may significantly disrupt patients' professional, family and social lives, especially as a large percentage of patients are young or middle-aged, in good general health and therefore more active. In the elderly, muscle weakness and cerebellar ataxia due to hypothyroidism can impair ambulation, increasing risk of trauma. THST withdrawal also may pose a danger of cardiac, cerebrovascular, pulmonary or neurological complications, especially in patients with co-existing disorders or metastatic involvement of these organ systems, or in frail or elderly individuals.

A documented potential risk of THST withdrawal for all patients is stimulation of cancer progression, with tumor generally exposed to elevated TSH levels for several weeks, including the time of LT₄ withdrawal and the time for TSH levels to return to baseline after resumption of THST. Indeed, contraindication of THST withdrawal due to risks of tumor-related complications or tumor progression has precluded radioiodine therapy in some patients with greatest need for such treatment. Even in the general thyroid cancer patient population, the actual or potential consequences of hypothy-

roidism render the majority unwilling or unable to undergo more than one THST withdrawal per year.

Additionally, THST withdrawal is not always effective. Even after weeks of withdrawal, TSH levels may not rise sufficiently in cases of persistent production of thyroid hormone by large thyroid remnants or functionally active metastases, of hypothalamic or pituitary dysfunction, of steroid administration as prophylaxis against tumor compression of key anatomical structures, or of unusually slow response, particularly in the elderly. Exogenous stimulation with bovine TSH was introduced as an alternative to THST withdrawal, but because of frequent adverse reactions and development of neutralizing antibodies, has fallen into disuse.

Recombinant human TSH (rhTSH; Thyrogeno, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA) was developed to provide TSH stimulation without the requirement for THST withdrawal and the resultant disturbance in metabolic homeostasis, and without the drawbacks of bovine TSH. Recently, three large clinical studies have demonstrated the safety and efficacy of rhTSH in stimulating uptake of diagnostic activities of ¹³¹I as well as release of thyroglobulin (Tg) by thyroid remnant tissue and metastatic lesions of well-differentiated thyroid carcinoma. As a result, rhTSH has gained regulatory approval as a diagnostic adjunct in North America and throughout Europe.

rhTSH is not yet licensed for use as an adjunct to radioiodine remnant ablation or treatment. However, since 1995, rhTSH has been administered for these purposes to several hundred patients around the world. The majority of therapeutic use has taken place within the manufacturer's compassionate use program. Under this program, physicians apply to the manufacturer's medical affairs department to enroll patients likely to develop life-threatening conditions or unable to generate sufficient endogenous TSH under THST withdrawal, for whom other treatments are unavailable. However, some administration of rhTSH in the ablation or treatment settings also has taken place on an "off-label" basis in everyday practice.

Over the past five years, open-label experience with rhTSH-aided ablation or treatment involving a total of 292 patients has been published by 19 medical centers worldwide.

IV-1.1.

Diabetes and Heart Diseases

V. Sirakova

*1st Clinic of Cardiology,
Department of Internal Medicine,
Medical University, Varna*

The worldwide prevalence of diabetes mellitus especially type 2, which makes up about 90% of the diabetic population, has continuously and rapidly increased during the last decades. Cardiovascular diseases account for more than 60% of all-cause mortality and 77% of all hospitalizations in patients with diabetes. At least one of five patients treated by cardiologists across Europe has diabetes.

The effect of diabetes on the heart includes a wide spectrum of abnormalities that extends from subtle subclinical findings to overt clinical manifestations that may be considered under three broad categories: coronary atherosclerosis; diabetic cardiomyopathy and diabetic autonomic neuropathy. The relationships between insulin resistance, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, derangement in coagulation and fibrinolysis and heart diseases are discussed. The various diagnostic tools that are available to the clinician for the diagnosis of diabetic heart disease, and their value and utility in clinical practice are summarized.

An overview of the management strategies applied to patients with diabetes and heart diseases is made. It is stressed out on the alarming evidence that patients with diabetes have hardly experienced any advantages from recent therapeutic achievements compared with their nondiabetic counterparts. The first results of Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart are presented. This survey provides a systematic overview of the diagnosis and management of patients with diabetes referred to cardiologist for assessment and treatment of heart diseases across Europe.

IV-1.2.

Opportunity for Control of Vascular Complications in Patients with Diabetes with Lisinopril (Diroton)

S. Torbova

NMTH "Tsar Boris III", Sofia

The vascular protective effects of Lisinopril (Diroton) include improved hemodynamics, haemorheology, aorta elasticity, retarding and regression of the vascular remodeling and of the myocardic fibrosis, antioxidant effects. Lisinopril (Diroton) retards the progression of diabetes retinopathy, improves neurophysiologic indicators in patients with type 1 diabetes and peripheral neuropathy, reduces the albumin secretion with 40 to 60%.

Lisinopril (Diroton) has proven nephroprotective effects in diabetics with or without hypertension, with microalbuminuria or normoalbuminuria, with initial or advanced nephropathy. The clinical research results show that Lisinopril (Diroton) has wider possibilities for control of diabetic vascular complications than other representatives of the ACE inhibitors group.

IV-2.1.

Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

P. Kamenova, D. Koev,
L. Dakovska, G. Kirilov

*Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology, Sofia*

Aim: Metabolic syndrome has been considered as a link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. We examined characteristics of the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients.

Material and methods: 63 patients (29 men, 34 women), age: $52,0 \pm 8,7$ yrs, diabetes duration: $4,8 \pm 3,9$ yrs, BMI: $31,5 \pm 5,3$ kg/m², participated in the study. 15 subjects with normal glucose tolerance (WHO criteria) matched on age: $50,1 \pm 15,4$ yrs, BMI: $30,9 \pm 6,0$ kg/m² served as a control group with

regard to insulin sensitivity (IS). It was measured with hyperinsulinaemic euglycaemic clamp and expressed as glucose disposal rate (M). The metabolic syndrome was defined by the presence of ≥ 2 criteria (WHO, 1999).

Results: 77,8% of the patients were considered as having a metabolic syndrome. The incidence was higher in diabetic women (88,2%) than in diabetic men (65,5%). Dyslipidaemia was the most pronounced cardiovascular risk factor in men and arterial hypertension in women. Patients with metabolic syndrome were characterized by higher (systolic blood pressure - 156 ± 24 vs. 118 ± 13 mm Hg, diastolic blood pressure - 101 ± 14 vs. 79 ± 5 mm Hg, BMI - $33,2 \pm 6,0$ vs. $25,6 \pm 3,0$ kg/m², waist girth - $105,1 \pm 14$ vs. $90,5 \pm 9,1$ cm, all $p < 0,001$; fasting insulin - $16,7 \pm 10,2$ vs. $8,7 \pm 4,5$ mIU/l, triglycerides - $2,4 \pm 1,4$ vs. $1,3 \pm 0,6$ mmol/l, both $p < 0,01$). IS was lower in patients with metabolic syndrome - M $3,088 \pm 1,839$ compared to that of patients with no metabolic syndrome - M $6,892 \pm 3,362$ and control group - M $6,296 \pm 3,176$ mg/kg/min, both $p < 0,001$.

Conclusion: The main components of the metabolic syndrome in this representative sample of type 2 diabetes are insulin resistance, hypertension, central obesity and hypertriglyceridaemia. Active treatment of all risk factors is required to improve cardiovascular prognosis of these patients.

IV-2.2.

Metabolic Syndrome: Correlation of Chronic Inflammation, C-reactive Protein and Leptin

**M. Hristova, L. Koeva,
D. Toncheva, G. Chaldakov**

Medical University, Varna

Recent clinical and basic evidence implicates a variety of cytokines as well as other inflammatory mediators in the pathobiology of metabolic syndrome. Here we present data of clinico-laboratory investigation of 141 patients with metabolic syndrome; 98% of them expressed the presence of focal inflammatory processes. We examined the expression of C-reactive protein in some of these

patients ($n = 21$), and found it's elevated presence, as compared with healthy control subjects. Also, we measured plasma leptin levels in patients with metabolic syndrome ($n = 23$), and found significantly increased plasma levels of this adipokine, compared with healthy controls ($n = 10$).

Together, our present data show that the plasma presence of both C-reactive protein and leptin correlates with chronic inflammation, in patients with metabolic syndrome. And, it suggests a potential therapeutic significance of anti-inflammatory drugs in metabolic syndrome. Our ongoing investigation applying such a treatment shows that it results in decreased circulating presence of both C-reactive protein and leptin.

IV-2.3.

Reduction of Gastrointestinal Side Effects of Orlistat (Xenical) in Obese Patients by Adding Ispanhula Husk (Mucofalk)

D. Dimitrov, L. Koeva

*Department of Endocrinology,
Medical University, Varna*

The effect of gastrointestinal lipase inhibitor Orlistat on body weight reduction is well known and proven in several long-term placebo-controlled studies. Most of the Orlistat-treated patients disadvantage the unwanted gastrointestinal (GI) side effects such as diarrhea, fatty stools, foecal incontinence, etc.

Aim: To assess the effect of Ispaghula husk, also known as spogel seeds of *Plantago ovata* (Mucofalko) on most common GI side effects of Orlistat.

Subjects and methods: 10 g of Ispaghula mixed with about 150 ml of water were administered three times in a day, 1 hour after the Orlistat medication in 10 obese type 2 diabetic patients (BMI > 30 kg/m²). Subjects were followed weekly for 3-month period.

Results: The frequency and severity of GI events evaluated by a score system decreased significantly at week one and continued during the whole treatment.

Conclusion: Adding Ispaghula husk to patients receiving 120 mg of Orlistat three times a day is an effective and safe adjunct therapy that is helpful in controlling most of the Orlistat GI side effects.

IV-2.4.

Clinical Studies of Perga with Patients Suffering from Obesity and Impaired Glucose Tolerance

E. Petkov

Bulgarian Union of Apiteurapists

Perga is an apian product stored by the bees in the cells of the honeycombs and used in the medical practice as nutrient, medicine and in the prevention of certain diseases as well.

The aim of this research is to evaluate the practical effect of the perga in patients afflicted with obesity and impaired glucose tolerance.

How are the general psychic syndrome and markers such as BMI, cholesterol, triglycerides and blood glucose affected by perga? A clinical observation with 19 patients suffering from obesity and having a disordered glucose tolerance was conducted. Seven of the patients had diabetes type 2 and 11 of them were with impaired glucose tolerance decline. The patients with obesity had a BMI over 30 kg/m². The average age of the patients was 62,3 ± 6,0 years, 10 men and 9 women. The experiment was carried out during 30 days. The patients was given a dose of 10 g of perga twice daily in the morning and in the evening after meals. During the experiment the patients took no fibrates, ion-exchange resins and statines. All the month the patients with diabetes type 2 followed their usual hypoglycaemic therapy - 3 of them were taking Diaprel and Siofor, 1 of them was given Novonorm and 3 - Maninil. All the patients followed a lipolytic and normocaloric diet.

What was thoroughly affected was the general psychosomatic syndrome in over 60% of cases. A decrease of the BMI, the cholesterol and the triglycerides was reported and the blood sugar remained within the normal range. The research showed that the perga assists the reduction of overweight which is a basic therapeutical step in cases

of pre-diabetes or clinically manifested diabetes type 2 and the changes for the better in the lipids' profile during this loss in weight are inevitably contributing to the decrease of cardiovascular morbidity and later the death-rate. The contemporary therapeutical conduct requires a complex of healing strategies in combination with an approach leading to an optimal reduction of overweight.

So, our conclusion is that the perga can successfully be a part of a regimen which aims to improve the quality of life and to prevent the diabetes complications.

V-1.1.

Characteristics Of Diabetes in Macedonia

M. Bogoev

*Clinic of Endocrinology,
Faculty of Medicine, Skopje, Macedonia*

The study has been conducted in 13 centers in 5 regions of Macedonia and has covered 7963 people with diabetes. The results showed that:

- 83% of studied population have diabetes type 2; 2,9% have type 1; while other types of diabetes are distributed in 8% of the population included in the study.

- 57% are females and the rest are males (43%). Mainly, most of the people (37%) are in the age group between 60 - 70 years, followed by 28% of the people in the age group between 50 - 60 years of age.

- Mostly, duration is distributed in the largest percentage (42%) in the period of below 5 years and 29% have diabetes between 5 - 10 years.

- Most common diabetic complications are cardiovascular complications; 43% have hypertension; 25% have heart failure and 26% have ischaemic heart disease. Dyslipidaemia have 20% of the people with diabetes included in the study. Other diabetic complications are distributed as follows: 33% of all patients have retinopathy, 15% have cataract, 20% neuropathy and 5% nephropathy.

- St. Vincent targets are met in 17,5% of all patients considering glycaemia parameters, 6,9% for HbA_{1c} targets, 15,2% cholesterol targets and 31,6% triglycerides.

- Blood glucose self monitoring is performed

once in only 3% of all patients, more than 40% have never done self monitoring of the blood glucose, while data are missing in more than 5% of all patients. Educational activities on hypoglycaemia have been carried out in 5138 patients, foot care has been educational issue for 6641 patients, healthy eating in 7120 patients and complications in 6200 people with diabetes.

- HbA_{1c} values has been controlled in 25% of all patients, 6% of them have values under 7 mmol/l, while data is missing for 75% of the patients. BMI of 25-30 has been found in 47%. Elevated triglycerides values has been found in 34%, while cholesterol values of 6-7 mmol/l have been found in 27% of all patients.

- Systolic blood pressure values were between 90-100 mm Hg. Creatinine values were between 60-70 µmol/l.

- Most common symptoms after the first registration are peripheral neuropathy with 24% of all patients, chest pain in 18%, leg claudication in 11% and postural hypotension in 4% of all patients.

V-2.1.

Diabetes and Atherosclerosis - Epidemiology, Pathophysiology and Management

VI. Christov

*Clinic of Endocrinology,
Alexandrovskia University Hospital, Sofia*

Complications of atherosclerosis cause most morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Despite the frequency and severity of disease, proven medical therapy remains incompletely understood and underused. In this presentation are selected randomized, double-blind, controlled studies according MEDLINE and EMBASE databases to support therapeutic recommendations. The data synthesis shows that blood pressure control, lipid-lowering therapy, angiotensin-converting enzyme inhibition and antiplatelet drugs significantly reduce the risk of cardiovascular events. Since most patients with diabetes die from complications of atherosclerosis, they should receive multifactorial intensive preventive interventions proven to reduce their cardiovascular risk.

VI-1.1.

Postprandial Hyperglycaemia and Cardiovascular Disease - Breaking the Link

I. Tzinlikov

*Clinic of Internal Medicine and Endocrinology,
University Hospital, Pleven*

Evidence of the positive association between postprandial hyperglycemia and CVD has been described recently. These data suggest a likely effect of the postprandial hyperglycemia lowering on the primary prevention of CVD. Moreover, postprandial hyperglycemia lowering is expected to reduce the CVD risk not only among individuals with diabetes, but also among individuals with impaired glucose tolerance (IGT). The reduction in CVD risk depends on the levels of blood glucose - a greater blood glucose reduction should produce greater reduction of the risk. The STOP - NIDDM trial has shown that acarbose reduces the risk of CVD and risk of progression from IGT to type 2 diabetes.

The aim of the presentation is to reveal some important results in the context of the latest concepts in this area.

VI-2.1.

Hypoglycaemic Syndrome in Children and Adolescents

K. Koprivarova

*Chair of Pediatrics,
University Children's Hospital,
Medical University, Sofia*

Hypoglycaemic syndrome is heterogeneous and frequent in childhood. Many genetic and acquired metabolic diseases present with hypoglycaemia and it persists during their evolution even when the basic disease is treated. The blood glucose is the most dynamic blood parameter, influenced by endogenous and exogenous factors. There are different classifications of hypoglycaemic syndrome but mainly it is connected with normal or increased insulin secretion. Hyperinsulinism in infancy and early childhood is due to gene mutations,

now four of them identified, which determine synthesis, level of insulin secretion, as well as disturbances in its different phases. The modern therapy of this condition, especially in the neonatal period and early infancy, is directed towards activation of ATP-sensitive potassium channels and blocking of calcium channels. Management of hypoglycaemic syndrome is determined by the proven or suspected gene mutation and clinical characteristics. Hypoglycaemic syndrome with normal or even decreased insulin secretion is most common in genetic metabolic diseases like glycogen storage disorders, leucine intolerance, disorders of beta-oxidation and carnitine cycle.

Every condition of episodic or constant low blood glucose level requires precise diagnosis, clinical and molecular-genetic investigations and pathogenic treatment in regard to prevent the consequences of hypoglycaemia in later age.

VI-3.1.

Is the Physical Capacity of Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus Altered?

V. Sirakova, Y. Yotov, V. Iotova*

1st Cardiology Clinic,

Department of Internal Medicine,

**Endocrinology Clinic, Department of Paediatrics, Medical University, Varna*

Patients with diabetes mellitus (DM) have impaired physical activity due to autonomous nervous system dysregulation, peripheral polyneuropathy and myopathy, which correlates significantly with the glycaemic control.

Aim of the study is to evaluate by bicycle ergometer test (BET) the exercise capacity of young adults with type 1 DM and to compare it to that of healthy controls.

Material and method: Twenty five young diabetics (15 male and 10 female) at a mean age of $22,8 \pm 3,1$ yrs. and average duration of DM 12 yrs., and 49 age- and sex-matched healthy control young volunteers (29 males and 20 females), mean age $22,9 \pm 2,8$ yrs., underwent a ECG-monitored maximal BET following a modified WHO protocol with an initial load of 25W and increments of 25W ev-

ery 3 min. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were measured at each level of exercise and double product was calculated. Symptoms and signs were also monitored during the testing and at rest. Results: The exercise capacity of both groups are presented in the table:

Parameters	DM Type 1		Controls	
	Males	Females	Males	Females
Duration of BET	16,9 ± 1,8*	10,9 ± 2,5*	21,2 ± 1,6	12,7 ± 1,7
Baseline HR	84,8 ± 14,3	96,4 ± 16,4*	76,4 ± 14,1	79,7 ± 13,1
Baseline SBP	122,8 ± 11,6	115,0 ± 14,0	124,2 ± 10,1	113,1 ± 16,9
Baseline DBP	79,2 ± 9,1	76,4 ± 8,9	80,4 ± 6,9	73,5 ± 8,5
Baseline DPx10 ⁻²	104,4 ± 21,2	111,2 ± 24,8*	94,6 ± 17,5	91,0 ± 24,9
HR at the end of BET	167,6 ± 15,4	167,8 ± 12,4*	174,7 ± 15,4	179,9 ± 15,0
SBP at the end of BET	185,0 ± 23,3	159,6 ± 19,8	183,5 ± 19,6	154,4 ± 17,4
DBP at the end of BET	75,2 ± 17,9*	71,1 ± 17,7*	61,9 ± 15,9	55,7 ± 14,6
DP at end of BETx10 ⁻²	309,6 ± 44,5	269,6 ± 50,5	320,9 ± 46,0	277,7 ± 39,0

* p < 0,05 DM type 1 vs controls

The haemodynamic parameters of the diabetic patients at each step of loading were higher than corresponding parameters of the healthy young adults. The proportional increase in the BP and DP in those with DM was also greater. All participants stopped exercising due to fatigue. No significant ST-T changes or arrhythmias were noticed during the testing.

Conclusions: The young patients with type 1 DM have significantly lower physical capacity than the controls. The higher initial and during loading haemodynamic parameters are due probably to autonomic dysfunction with prevailing of the sympathetic tone.

VI-3.2.

Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Childhood

V. Tzaneva, M. Georgieva-Shakola, V. Bojadjev, V. Yotova

Department of Pediatrics,

University Hospital "St. Marine", Varna

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common but poorly understood liver disease. It is a clinicopathologic syndrome with a wide spectrum of histologic abnormalities & clinical features. He-

patic steatosis (HS) is a benign disorder, but nonalcoholic steatohepatitis (NASH) may progress to cirrhosis & liver-related death in 25 % and 10% of patients, respectively. There are a few reports of this condition in children, especially combined with other disease.

Study's aim was to determine the prevalence of NAFLD in children with type 1 diabetes mellitus (DM), its clinical features and treatment.

Between 1992 and 2002, 12 children were diagnosed with NAFLD among the children with type 1 DM. The diagnosis was determined by elevated serum aminotransferases and abnormal hepatic sonogram. Tests for Wilson disease and chronic hepatitis B and C were made as well as a lipid profile. Antioxidant therapy (vit.E), ursodeoxycholic acid and hepatoprotective therapy were used.

Among 241 pediatric patients with type 1 DM, 12 children (4,98 %) were diagnosed with NAFLD. They were 8 boys and 4 girls, from 7 to 18 years, median age 14,25 years. The history of type 1 DM was from 0 to 15 years (median 6,75 years). One patient was obese. All pts. had hepatomegaly and only 1 - splenomegaly. All they had elevated serum aminotransferases and negative tests for Wilson disease and hepatitis B and C. Lipid profile was abnormal in 5 cases - 5 with hypercholesterolemia and 1- hypertriglyceridemia. All children had abnormal liver sonogram suggestive of fatty infiltration. The effect of treatment was controlled clinically, biochemically, ultrasonographically after 1-3 months - the effect was found.

NAFLD occurs in children with type 1 DM. It has diverse clinical features and could be successfully treated if adequately diagnosed.

VI-3.3.

Trends in the Obesity Prevalence among Prepubertal Children. Parallels with the Recently Proposed BMI Standards for International Comparisons

V. Yotova, V. Tzaneva, K. Petrova*

*Department of Pediatrics and Medical Genetics,
*Department of Hygiene and Ecology,
Medical University, Varna*

Data about the dynamics of childhood obesity in the countries undergoing socio-economic transition, are relatively scarce.

Aim: To study the overweight and obesity prevalence trends among pre-pubertal school children, applying the international BMI definition (T. Cole et al., 2000). To compare the results to the usual defining methods.

Methods: The BMI data at 9 years of age from 2 studies are analysed. Group 1 includes 1162 students, born in 1980-1982, participants in a longitudinal study. Group 2 consists of 724 students, born in 1992. Data about parental height and weight, their education, number of family members, etc., are gathered.

Results: The mean boys' BMI ($17,06 \pm 2,4$ vs. $17,12 \pm 2,9$ kg/m²) and girls' BMI ($17,15 \pm 2,9$ vs. $16,97 \pm 2,9$ kg/m²) don't differ. There is significant obesity increase in boys - 3,2 % vs. 6,7 % ($p = 0,015$). The prevalence in girls is similar - 4,9 % vs. 3,8 %, while overweight doesn't show significant difference. Risk factors don't change with time, with both parents of the obese boys and the fathers of the obese girls having significantly higher BMI. The overweight children more and more frequently watch TV ($p = 0,008$) and they have less number of family members ($p = 0,004$). The comparison of the internationally proposed standards with the 90th BMI percentile (overweight) and 95th BMI percentile (obesity) shows similar obesity prevalence but seriously overestimates the prevalence of overweight, especially in Group 2 (8,8 % vs. 5,2 %, $p < 0,001$).

Conclusion: The obesity among boys has increased during the last 10 years. Although the pro-

posed standards are convenient for international comparisons, they don't eliminate the need of working out and refreshing the national and regional BMI reference.

VI-3.4.

Effects of Glycemic Control and Duration of Diabetes on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-I in Children and Adolescents

M. Archinkova, K. Koprivarova,
G. Kirilov*, Z. Abadjieva*

*Clinic of Endocrinology and Diabetes,
University Children's Hospital, Sofia*

**Medical Center of Endocrinology, Sofia*

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plays an important role in glucose homeostasis in both healthy subjects and patients with diabetes type 1. Serum levels of IGF-1 are often reduced in patients with poorly controlled diabetes.

The aim of present study was to evaluate serum levels of IGF-1 in children and adolescents with type 1 diabetes and analyze its relationship with metabolic control and duration of disease.

Material and methods: From May 2001 to December 2002 130 diabetic children and adolescents, aged 1 to 18 years, and 67 healthy controls were studied in Clinic of Diabetes, University Children's Hospital, Sofia. All of them were divided in 5 groups according to age and puberty stage.

Total serum concentrations of IGF-1 were measured after acid-ethanol extraction by immunoradiometric assay (IGF-1 IRMA kit, IMMUNOTECH). Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) was performed by DCA 2000 (Hemoglobin A_{1c} Reagent kit), reference range 4,2% -6,5%.

Results: Mean values of IGF-1 increased with age peaking at puberty stages IV-V in both diabetic patients and controls. In all age groups the serum levels of IGF-1 were reduced significantly in diabetic patients in comparison to controls, excluding the second age group (4-8 ys.). We found a negative correlation between IGF-1 and HbA_{1c} levels in diabetic children and adolescents ($r = -0,23$,

$p = 0,01$). Serum concentrations of IGF-1 were negatively related to evolution of disease ($r = -0,38$, $p < 0,001$) in diabetic patients after adjusting for the effect of age.

Conclusions: Our results show the role of metabolic control and duration of disease for decreased levels of IGF-1 in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. We suggest that rhIGF-1 will be a role in treatment in some diabetic patients with poor metabolic control and growth retardation.

VI-3.6.

Increased Dispersion of Qt Interval (QTd) and of Corrected Qt Interval (QTdc) in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

I. Domuschiev

*Medical Institute - Central Clinical Base,
Ministry of Internal Affairs, Sofia*

The increased dispersion of QT interval (QTd) and of corrected QT interval (QTdc) is an important predictor of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death.

The aim of this study was to evaluate the significance of these indexes in the diagnosis of cardiac autonomic neuropathy (CAN) in type 1 diabetics.

Material and methods: 40 patients with type 1 diabetes and 20 healthy persons (controls) are investigated. All patients are with cardiovascular autonomic dysfunction, established by Ewing's tests. QTd is measured from a standard 12-channel ECG. QTdc is calculated by Bazett's formula.

Results: QTd and QTdc are significant higher in type 1 diabetics with cardiovascular autonomic dysfunction in comparison with the healthy controls.

In conclusion: QTd and QTdc are a rapid and easily performed screening test for the detection of CAN in the patients with type 1 diabetes, who are at high risk for sudden cardiac death. These two parameters make the prognosis of the disease bad.

VII-1.1.

Adiponectin - the New Metabolic Regulator in the Adipocyte Family

D. Koev

*Specialized Hospital of Endocrinology
and Gerontology "Acad. Ivan Penchev", Sofia*

In the last 10 years it was elucidated that adipose tissue is not only a storehouse of triglycerides but a source of a number hormone-like peptides known as adipocytokines. It was established that some of them like leptin, tumor necrosis factor-alpha (TNF α), resistin and lately adiponectin play an important role in the regulation of metabolism and explain the relationship between obesity and insulin resistance.

While leptin, TNF α and resistin are increased in obesity and are associated with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, adiponectin on the contrary is decreased in obesity and it is increasing in weight reduction. The visceral adipose tissue is the main storehouse of non-esterified fatty acids. The increased amount of adipose tissue increases the non-esterified fatty acids in plasma but decreases plasma adiponectin due to decreased expression of adiponectin genes in it. This is followed by suppressed insulin action in the liver, muscles and other peripheral tissues, or insulin resistance. Adiponectin is higher in women. Aging is associated with increased plasma adiponectin. Redistribution of adipose tissue in women as gynoid (gluteofemoral) type improves insulin sensitivity while the increase the adiponectin with the aging increases insulin resistance. These examples are in accordance with the opinion that the plasma adiponectin may regulate the insulin sensitivity. The onset and development of diabetes mellitus type 2 in obese persons is associated with low plasma adiponectin and the treatment with thiazolidinediones (Troglitazone, Rosiglitazone) increases plasma adiponectin and thus contributes to the decrease of insulin resistance and improved glycaemic control.

Genetically prone to type 2 diabetes mellitus experimental animals and ethnic communities like Pima Indians have lower plasma adiponectin.

The treatment of prone to diabetes experimental animals with adiponectin is associated with an improvement of insulin sensitivity and the development of diabetes is more rare. Adiponectin influences the lipid metabolism as well. Low plasma adiponectin decreases HDL-cholesterol, increases triglycerides and atherogenic small, dense LDL-particles.

On the other hand, low adiponectin is associated with increased production of pro-inflammatory proteins interleukin-6, TNF α , C-reactive protein. In this way adiponectin suppresses inflammation, and possibly atherogenesis through suppression of monocytes migration and their transformation in foam cells. Possibly, adiponectin is protective for the atherogenesis. In patients with ischemic heart disease adiponectin is lower in comparison with healthy controls at the same age.

VIII-1.1.

Endocrine Aspects of Normal Puberty

Ph. Kumanov, A. Tomova

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

Puberty is the phase of development at which secondary sexual characteristics arise and the gonads attain secretory and secretory maturation. This complex process is regulated by different neuronal and humoral factors, e.g. opioids, melatonin, norepinephrine, neuropeptide Y, leptin, ghrelin, glutamate, aspartate. Some of them are inhibitors others are activators. Factors from the glia are also involved.

Puberty is heralded by an increase in the pulsatile secretion of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH). Reproductive latency during the childhood might be due to the reversibly restrained activity of the hypothalamic GnRH pulse generator by GABA neurons and not by the gonadal steroids. How exactly the central inhibitory influence is limited with the reactivation of the GnRH pulse generator at the beginning of puberty remains to be established.

VIII-2.1.

Endothelin and Homocystein Plasma Levels in Acromegaly

G. Kirilov, E. Natchev, S. Zaharieva, V. Mitev*, V. Lozanov*, L. Dakovska, P. Dukova*

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
* Department of Biochemistry,
Medical University, Sofia*

The aim of the present study was to evaluate endothelin-1 (ET-1) plasma levels and plasma total homocystein (tHcy) as biochemical markers of endothelial dysfunction and atherosclerosis in 28 patients with acromegaly. The patients were divided in two subgroups: a) patients with active disease (non-suppressed GH > 5 mIU/l and IGF-1 > 45 nmol/l, n = 12) and b) non-active cured acromegalics (n = 16). In active acromegaly patients plasma ET-1 levels were $1,24 \pm 0,2$ pmol/l, significantly higher ($p < 0,01$) than in both non-active acromegalics ($0,39 \pm 0,1$ pmol/l) and age-matched healthy controls ($0,46 \pm 0,2$ pmol/l, n = 15). On the contrary, plasma tHcy concentrations did not differ significantly ($p > 0,05$) in all studied groups: non-active acromegalics - $8,2 \pm 2,0$ μ mol/l; active acromegalics - $9,4 \pm 4,8$ μ mol/l and control subjects - $10 \pm 3,1$ μ mol/l). No correlation was observed between ET-1 and tHcy levels as well as with other cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, diabetes and hypertension.

The increased ET-1 probably contributes to premature atherosclerosis and represents a new risk factor for early vascular complication in acromegaly. We propose that GH and IGF-1 secretory status are important determinants of plasma ET-1 level, but not of tHcy level.

VIII-2.2.

Is the Structure of Pineal Gland Influenced by the Presence of Acervulus?

V. Dokov*, D. Radoinova, W. Dokov

*Department of Forensic Medicine and Deontology,
*Department of General and Clinical Pathology,
Medical University, Varna*

The pineal gland (PG) is an insufficiently studied organ. Even less is known about the specificities of the pineal calcification (PC) accumulation in it. With the aim to study these specificities we had the following tasks: To study the frequency of accumulation of PC, to study the gender and age determination, macroscopic and hystologic analysis of PG with and without accumulated PC.

Material and methods: We studied PG from 126 people who died either from violent or non-violent death in the age between $52,65 \pm 5,28$ (20 - 95) years. 82 of these were men and 37 women. Parafine slices were prepared approximately 5 μ m thick stained with Hematoxilin and Eosin, Van Gieson and Azan.

Results: The frequency of accumulation of PC is 72,22% and is significantly higher as compared with data from the literature. No gender and age determination was found in the accumulation of PC. The presence of PC is accompanied by decreased frequency of poorly defined pseudolobs with width ($6,53 \pm 0,55$ mm) and weight ($157,7 \pm 24,23$ mg) with no change in the length ($8,9 \pm 0,77$ mm) and the density of PG ($2,93 \pm 0,96$ kg/m³). The frequency of poorly defined pseudolobs in PG without PC reaches 57,14%, while in the pineal glands with PC is significantly lower - 37,37%.

IX-2.1.

Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy with the Antioxidant α -lipoic Acid: a Meta-analysis

D. Ziegler, H. Nowak*, P. A. Low**

*German Diabetes Research Institute,
Leibniz Institute at the Heinrich Heine University,
Dusseldorf, Germany;*

**Department of Biostatistics,
VIATRIS GmbH, Frankfurt, Germany;*

***Department of Neurology,
Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*

Review (with the authors agreement)

P. Kamenova

*Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology, Sofia*

Aim of this study was to obtain a precise estimate on the efficacy and safety of 600 mg of α -lipoic acid given i.v. over 3 weeks in diabetic patients with symptomatic polyneuropathy.

Material and Methods: Clinical trials of α -lipoic acid from the database of VIATRIS GmbH, Frankfurt, Germany, according to the following prerequisites: randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group trial using α -lipoic acid infusions of 600 mg i.v. per day for 3 weeks in diabetic patients with positive sensory symptoms of polyneuropathy which were scored by the Total Symptom Score (TSS). Four trials (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) comprising n = 1258 patients (α -lipoic acid: n = 716; placebo: n = 542) met these eligibility criteria and were included in a meta-analysis. Primary analysis involved a comparison of the differences in TSS from baseline to the end of i.v. treatment between the groups treated with α -lipoic acid or placebo. Secondary analyses included daily changes in TSS, responder rates ($\geq 50\%$ improvement in TSS), individual TSS components, Neuropathy Impairment Score (NIS), NIS of the lower limbs (NIS-LL), individual NIS-LL components, and the rates of adverse events.

Results: After 3 weeks the relative difference in favor of α -lipoic acid vs placebo was 24,1 (13,5-33,4)% (geometric mean with 95% confidence in-

terval) for TSS and 16,0 (5,7-25,2)% for NIS-LL (both $p < 0,05$). The responder rates were 52,7% in patients treated with α -lipoic acid and 36,9% in those on placebo ($p < 0,05$). On a daily basis there was a continuous increase in the magnitude of TSS improvement including pain, burning, and numbness in favor of α -lipoic acid vs placebo which was noted after 8 days of treatment, while the NIS-LL components - pin-prick and touch-pressure sensation as well as ankle reflexes were improved after 3 weeks (all $p < 0,05$). The rates of adverse events did not differ between the groups.

Conclusions: The results of this meta-analysis provide evidence that treatment with α -lipoic acid (600 mg/day i.v.) over 3 weeks is safe and significantly improves both neuropathic symptoms and deficits to a clinically meaningful degree in diabetic patients with symptomatic polyneuropathy.

X-2.1.

Carbohydrate Disturbances in Patients with Cushing's Syndrome

**M. Orbetzova, V. Orbetzova*,
M. Andreeva, G. Genchev****

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
*Department of Clinical Laboratory Diagnostics,
"Tzaritza Joanna" University Hospital,*

***Department of Social Medicine and Health
Management, "Tzaritza Joanna" University Hospital,
Medical University, Sofia*

The data concerning frequency and degree of carbohydrate disturbances in Cushing's syndrome vary among studies that are not so numerous and do not include large series of patients. In addition, no comparison between the two main forms of the syndrome is usually made.

A retrospective study on 357 patients with Cushing's syndrome (256 with Cushing's disease and 101 with corticosteromas) was performed. Overt diabetes was observed in 36,7% of patients with Cushing's disease and in 27,8% of patients with corticosteromas while impaired glucose tolerance in 16,0% and 15,8%, respectively. In order to further characterize the nature of diabetes in hyperglucocortisolism a case-controlled study com-

prising of 44 patients with Cushing's syndrome with no previously diagnosed diabetes (30 patients with Cushing's disease and 14 patients with corticosteromas) and 55 healthy volunteers was carried out. Body mass index, waist-to-hip ratio, blood glucose and insulin during a standard oral glucose tolerance test (oGTT), HOMA index, and HbA_{1c} were analyzed. Comparison of clinical, hormonal and metabolic characteristics between controls and patients was made.

Fasting glucose did not differ significantly but all other parameters of glucose as well as of insulin during the oGTT were significantly higher in the patients with both forms of the disease. No correlation between plasma cortisol and insulin levels was found but the duration of the disease correlated positively with the area under the curve of insulin. Carbohydrate disturbances were not associated with family history of diabetes in both forms of the syndrome. We have found similar metabolic complications in Cushing's disease and corticosteromas but in the latter some physiological regulatory interrelationships are still preserved due mainly to the shorter duration of the disease prior to diagnosis.

X-2.2.

Treatment of Diabetic Mononeuropathy with α -lipoic Acid

T. Tankova, S. Cherninkova*, D. Koev

*Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
*Clinic of Neurology,
Medical University, Sofia*

21 diabetic patients (15 males and 6 females), of mean age $49,8 \pm 18,6$ years and mean duration of diabetes $11,4 \pm 6,2$ years, with diabetic mononeuropathy of the cranial nerves participated in the study. 4 of them were with mononeuropathia multiplex and total ophthalmoplegia, affecting the oculomotor, trochlear and abducent nerves; 10 with paresis of the oculomotor nerve, 1 - of the trochlear nerve and 6 - of the abducent nerve. They were treated with α -lipoic acid (Thiogamma) for 10 days 600 mg daily i.v., thereafter one coated tablet of 600 mg daily for 60 days. On the 10th day we found significant improvement in the clinical signs of dia-

betic mononeuropathy - double vision, motility and position of the eyeball, ptosis of the upper eyelid, mydriasis. The mean period of oral treatment was $67,1 \pm 21$ days, following the 10-day i.v. application of α -lipoic acid and full recovery of the diabetic mononeuropathy was achieved with this therapeutic approach. Peripheral neuropathy was present in 16 patients (76%). On the 10th day we found a decrease of 34% in foot pain and by the end of the 2nd month it fell by 62% ($p < 0,0001$). Vibration perception threshold was reduced in these patients at entry - mean $2,55 \pm 1,7$ at the great toe, $2,85 \pm 1,8$ at the 1st metatarsal and $3,72 \pm 1,6$ at the medial malleolus. By the end of the second month it reached mean $4,65 \pm 1,9$ ($p < 0,002$) at the great toe, $4,95 \pm 2,0$ ($p = 0,004$) at the 1st metatarsal and $5,2 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) at the medial malleolus. Cardiovascular autonomic neuropathy was present in 2 of the patients and there was improvement after treatment in the Ewing's tests - Valsalva, deep-breathing and lying-to-standing test.

Our results demonstrate that α -lipoic acid appears to be an effective drug in the treatment not only of peripheral and autonomic diabetic neuropathy, but also in diabetic mononeuropathy of the cranial nerves leading to full recovery of the patients.

X-2.3.

Radionuclide Investigation Applied for Differential Diagnosis of Diabetic Foot Infection

H. Bohchelian, L. Koeva,
A. Klisarova*, G. Tranulov*

** Department of Radiology,
Clinic of Endocrinology,
Medical University, Varna*

The aim of the study was to investigate the clinical application and significance of radionuclear methods (bone scintigraphy with Tc-99m-MDP, immunoscintigraphy with monoclonal antibody) in the differential diagnosis of diabetic foot infection.

The object of the study were 192 patients with complicated diabetic foot and infected foot lesion with eventual cellulitis or osteomyelitis. Clinical, biochemical, X-ray, radioisotopic and micro-

biological investigations were carried out. Tissue oxygen tension, vibration sensation and Doppler ankle-brachial pressure index were investigated. Radioisotopic angiography, bone scintigraphy with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m (Tc-99m-MDP) and immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibody (MAB BW250/183) were applied if necessary. Immunoscintigraphy was carried out in planar projection and as SPECT-study.

The diagnostic value of the applied immunoscintigraphic method was estimated. The parameters of diagnostic validity were - sensitivity - 92%, specificity - 90%, diagnostic accuracy - 91%. The radioisotopic investigation (immunoscintigraphy with monoclonal antibody - as planar projection and SPECT- study) contributes for the precise diagnosis and localization of the diabetic foot inflammatory process. It is clinically effective for the differential diagnosis of osteomyelitis from cellulitis in cases of diabetic foot complicated with infection.

X-2.4.

Effect of Health Reform in Bulgaria on the Frequency of Acute Complications in Patients with Diabetes Mellitus

**M. Petkova, B. Pancheva,
G. Raianova, A. Velkova***

Clinic of Endocrinology,

**Department of Social Medicine
and Health Management,
Medical University, Pleven*

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

Material and methods: The data of the patients admitted in the Clinic of Endocrinology, Pleven for 2 periods: between 01.07.1997 and 01.07.2000 (Period 1) and between 02.07.2000 and 01.07.2003 (Period 2) were compared. Data were statistically analyzed by SPSS biostatistical analyses.

Results: During the first period 83,6% of the patients were with Type 1 DM and 16,4% with

Type 2; during the period after the reform 67,3% were with Type 1 and 32,7% with Type 2. The number of the acute complications for the first period were 55 cases, distributed as follows: DKA - 48 cases, HNKS - 1 case and HC - 6 cases. For the second period the acute complications were 110, distributed as follows: DKA - 98 cases, HNKS - 2 case and HC - 10 cases. Statistically significant difference was found between the mean age of the patients for periods 1 and 2: $37,01 \pm 1,99$ yrs vs $43,58 \pm 1,63$ yrs respectively ($p = 0,016$). There were no statistically significant differences between the patients of the two periods, concerning: sex, education, social status, living area, duration of the disease. The most common conditions leading to the acute complications were acute viral infection (25,5% and 28,2% for the period 1 and 2 respectively). 10% of the patients from the two periods were with newly diagnosed DM.

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

X-2.5.

Can Education During Pregnancy Improve the Perinatal Outcome in Diabetic Pregnancies

K. Todorova, V. Mazneikova, St. Ivanov
SHATOG „Maichin Dom“, Sofia

The aim of the study was to define the role of education in the complex treatment plan of diabetes during pregnancy and estimate the impact of education for the reduction of the incidence of maternal and neonatal complications.

Study design: A retrospective study of 56 pregnant women with diabetes was carried out. They were hospitalized in the High-risk pregnancy department from January 1999 till January 2000. All pregnant women were admitted to the hospital in each trimester of pregnancy for control of carbohydrate metabolism and follow-up of pregnancy. 30 pregnant women - group 1, were educated accord-

ing specificity of diabetes during pregnancy.

The aim of education was to reach and maintain good metabolic control ($HbA_{1c} < 7,5\%$) during the course of pregnancy. The values of HbA_{1c} before education - in group 1 and after final education - in group 2 - not educated, were determined. The incidence of some maternal and perinatal complications - the progress of diabetic nonproliferative retinopathy into proliferative retinopathy, the development of preeclampsia as a causative factor for delivery before 37 g.w., the development of RDS and perinatal deaths were evaluated.

Results: There was a significant difference in the mean values of glycosylated Hb. In the group of educated women a good metabolic control was achieved - $HbA_{1c} = 7,5\%$ (SD 1,0). In the non-educated group the metabolic control was poor - $HbA_{1c} = 8,4\%$ (SD 1,1). 21 of the babies born to educated mothers had normal birth-weight between 3000 and 4000 g. 4 of the new-born had birth-weight under 3000 g. And 5 over 4000 g. The lowest birth-weight in group 1 was 2250 g. And 1450 g. in group 2 respectively. In the group of educated women there was no progress of non-proliferative retinopathy into proliferative type. There was such a progression in 3 women from the non-educated group. There were 11 cases of preeclampsia in both groups. In the group of educated women the preeclampsia was mild, compared to the non-educated group where the form was severe. All women with severe form of preeclampsia ($n = 11$) delivered before 37 g.w. There were no perinatal deaths in the educated group, compared to 3 deaths in the other group. 2 babies died antenatally and one - after an operative correction for severe congenital heart defect. There were 6 cases of RDS from the educated group compared to 9 from group 2.

Conclusions: The education is a key factor in the complex plan of treatment of pregnant women with diabetes. It creates a positive motivation for the achievement and maintenance of good metabolic control during pregnancy.

The incidence of maternal and neonatal complications is higher in the group of non-educated women. The education significantly reduces the incidence of maternal and neonatal complications, thus improving the perinatal outcome.

X-2.6.

Web Site for Bulgarian Society of Endocrinology

A. Alexandrov, N. Alexandrov*

Institute of Biophysics,

Bulgarian Academy of Sciences, Sofia

**Faculty of Mathematics and Informatics,
University „St. Kliment Ohridski“, Sofia*

The Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) is an organisation established to promote endocrinology in Bulgaria. The main task of the website of the BSE (<http://www.endocrinology-bg.org>) is to help the realization of BSE's goals by modern technologies. The author's wish is to make a website classified in sections to be an original portal and source of information for those interested in endocrinology. The information on the site is in Bulgarian and English.

BSE Main Page - introduces the structure of the site.

About BSE - presents information on the Bulgarian Society of Endocrinology.

Members - addresses and E-mails of the BSE members.

Sections - information about the sections of BSE: section of Thyroidology, section of Diabetology, section of Neuroendocrinology and section of Reproduction Endocrinology.

Journal - information about Endocrinologia journal - the official publication of the Bulgarian Society of Endocrinology.

Books - information about educational, scientific and popular literature.

Conferences - information about previous and forthcoming scientific events.

Courses - courses organized by BSE.

Discuss - BSE discussion groups and subjects.

News - fresh news from the field of endocrinology.

Links - links to other World Wide Web sites with information about endocrinology.

X-2.7.

Early Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - Advantages and Disadvantages

M. Petkova

*Clinic of Endocrinology,
Medical University, Pleven*

Prospective large-scaled epidemiological studies in the field of diabetes mellitus proved undoubtedly the relationship between hyperglycemia and cardiovascular complications of the disease. Insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus improves control of blood glucose and prevents complications in microcirculation.

The effect of the insulin therapy on the cardiovascular complications is not clearly demonstrated in clinical trials. Insulin treatment in type 2 diabetes mellitus starts after the options for optimal control of the disease with dietary and oral hypoglycemic drugs have been exhausted. Early insulin treatment means starting insulin before the initiation of all the other measures of treatment strategy,

listed above. The favourable effects of insulin treatment refer to prevention of chronic sequels of the disease, reduction of the side effects of oral hypoglycemic drugs, restoration of the normal insulin sensitivity, improvement of the lipid profile.

The risks related to insulin treatment are hypoglycemia, increase of weight, and the controversial data concerning the exogenous hyperinsulinemia and atherogenesis.

Patients who are potential candidates for early insulin treatment are those with high cardiovascular risk with postprandial hyperglycemia, gestational diabetes and acute myocardial infarction.

Multiple factors impede the integration of insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. The latter refer to the patients' compliance and the cost-effect benefit.

Therapeutic target in early insulin treatment must be estimated individually for most cases. Most of the studies show that the level of HbA_{1c} < 6,5 % is one of the criteria.

Early insulin treatment gives the opportunity for the optimization of blood glucose control and prevention of cardiovascular disease complications. At present the price of insulin treatment regarding its effect is not clearly defined.

P-1

The Biological Age as a Medical-social Problem and the Influence of Endocrine Factors

Kr. Vizev

The author considers the biological age as a marker of ageing. It is presented as an integral evaluation of the vivacity of the organism, strongly influenced by some endocrine factors. This parameter could serve as criterion for longevity as well as an indicator of the retrospective body characteristic. The biological age proves a useful diagnostic tool. The great importance of its determination as regards characteristic of the rates of ageing, and for further development of a preventive health care system is emphasized.

P-2

Alteration of Growth Hormone Secretion in Women with Anorexia Nervosa

A. Tomova, Ph. Kumanov, G. Kirilov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

The purpose of the study was to clarify the disturbances of growth hormone secretion in women with anorexia nervosa. We have studied 40 patients aged 17 to 37 years with duration of the disease from 3 to 204 months, body weight 31,2-48 kg and body mass index $15,29 \pm 1,72 \text{ kg/m}^2$. Growth hormone (GH) was followed after 200 mg thyrotropin releasing hormone (TRH), standard oral glucose tolerance test and after 10 mg 2 ml metoclopramide (central D_2 antagonist). Fifteen aged matched women with normal weight and regular menstrual cycles served as controls.

The basal GH levels in the women with anorexia nervosa ($12,31 \pm 16,49 \text{ mIU/l}$) were significantly elevated in comparison to the healthy subjects ($4,91 \pm 3,24 \text{ mIU/l}$, $p < 0,05$). We found a paradoxical increase of GH levels after oral glucose tol-

erance test at 120th and 180th minutes and a well pronounced response after TRH test with significant elevated concentrations at 30th, 60th and 90th minutes.

The data of this study shows that the alterations in GH secretion might be due to the disturbances in the neurotransmitters in the hypothalamus as well as a result of adaptive mechanism to the hypoglycemia.

P3

Determination of Cytoplasmatic Islet-cell Autoantibodies (ICA) in Type 1 Diabetics by ELISA-kit "Isletest TM-ICA"

I. Domuschiev

*Department of Endocrinology
Medical Institute - Central Clinical Base
Ministry of Internal Affairs, Sofia*

The circulating ICA in the serum of type 1 diabetics are an important marker of the insulinitis in the prediabetic phase.

The aim of this study is the investigation of ICA in 1 type diabetics and their clinically healthy sibs.

Material and methods: 5 groups of patients are investigated: 1. group - 30 patients with newly diagnosed type 1 diabetes; 2. group - 30 type 1 diabetics up to 30 years old with duration of the illness ≤ 5 years; 3. group - 20 clinical healthy sibs of type 1 diabetics; 4. group - 25 type 2 diabetics on oral treatment; 5. group - 20 healthy controls. An original ELISA-kit "Isletest TM-ICA" ("Biomerica Inc.", USA) is used for the determination of the ICA.

Results: Our results comply with these of other investigators. The ICA-positivity is highest (86,7%) in the 1. group. The 2. group is in second place in ICA-positivity (80%). The 3. group is in third place in ICA-positivity (20,4%). The 4. group is before the last in ICA-positivity (4%). The 5. group shows a lowest ICA-positivity (1%).

Conclusions: ICA are an important marker of the beta-cell-destruction in type 1 diabetics in prediabetic phase and in the first 5 years of the clini-

cal manifestation of the illness. ICA are an important predictor of the development of type 1 diabetes in clinically healthy sibs of type 1 diabetics. The ELISA-method is easy and good for a screening test.

P-4

Thyroid, Parietal-cell and Gad65 Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Disease and Diabetes Mellitus Type 1

G. Grozeva, I. Atanassova, N. Aslanova
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

The aim of this study was to assess the frequency of organ-specific antibodies against GAD65, thyroid and parietal-cell antigens in patients with autoimmune thyroid disease (ATD) and diabetes mellitus type 1 as components of autoimmune polyendocrine syndrome (APS) type III-A.

Patients: Twenty four patients with ATD and diabetes mellitus type 1 (3 males, 21 females; mean age $41,2 \pm 12,58$ years) and 100 healthy controls were studied.

Methods: GAD65 antibodies (GAD65-Ab), thyroglobulin antibodies (TgAb), thyroid microsomal antibodies (McAb) and parietal-cell antibodies (PCAb) were measured by ELISA. Normal values ($X \pm 2SD$): GAD65-Ab < 32 ng/ml; TgAb $< 1:200$; McAb $< 1:200$; PCAb < 10 U/ml.

Results: The data obtained showed that 58% of patients were GAD65-Ab positive, 46% - TgAb (+), 92% - McAb (+), 65% - PCAb (+). The positivity in controls: GAD65-Ab - 2%, TgAb - 2,4%, McAb - 4,9%, PCAb - 1,8%. We found significantly increased frequency of organ-specific antibodies in patients with APS type III-A compared with control group. GAD65-Ab positive patients with APS type III-A have increased frequency of PCAb and McAb.

Conclusion: Screening for PCAb and gastric autoimmunity is recommended to patients with APS type III-A especially in those with positive GAD65-Ab and McAb.

P-5

Serum IL-6 and TNF- α Levels and Their Possible Role as Indicators of Graves' Disease Activity in Order to Predict the Clinical Outcome of the Methimazole Treatment

**J. Gerenova, I. Manolova*,
Kr. Halacheva***

*Department of Internal Medicine, University Hospital
Department of Molecular Biology and Immunology, Thracian University, Stara Zagora

Objective: To investigate whether serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels could be used as indicators of Graves' disease (GD) activity and their ability to predict the risk of a recurrence of hyperthyroidism after methimazole (MMI) treatment.

Design: Thirty consecutive GD patients with a first episode of disease were investigated prospectively before (T0), 6 months after MMI treatment started (T1) and 2 months after its discontinuation (T2). They were treated with MMI for 18-24 months. Depending upon the subsequent outcome of disease the patients were then subdivided into two groups, those remaining in remission for 24 months after the cessation of treatment (group I) and those with recurrence during the period (group II).

Methods: Serum levels of IL-6 and TNF- α were measured by ELISA kits in 30 GD patients and 25 healthy controls.

Results: Serum levels of IL-6 significantly declined 6 months after MMI therapy started in both groups ($p < 0,05$); in group I serum IL-6 concentrations continued to fall, while in group II they did not differ in T2 compared to T1. During and after MMI withdrawal, serum levels of TNF- α decreased significantly in group I ($p = 0,05$) and decreased also in group II during MMI treatment followed by a rapid increase after its discontinuation.

Conclusions: The changes in IL-6 and TNF- α serum levels in Graves' disease during MMI treatment are different in patients who achieve remis-

sion and those who do not. The concentrations of IL-6 and TNF- α 2 months after MMI withdrawal had some value for predicting the outcome of drug treatment.

P-6

Carcinoid in a „Suite“ of Carcinoma

A. Bivolarska, D. Staikov*,
V. Belovegdov*, V. Videva**

Department of Biochemistry,

**Department of General and Clinical Pathology,
Medical University, Plovdiv*

***Department of Endocrinology,
"St. Mina" Hospital, Plovdiv*

Carcinoid of a stomach is a rare tumor which is very different in some basic feature from those with intestinal localization. Most often the stomach carcinoid is a multiple asymptomatic stomach polyp with corpus localization in patients with pernicious anemia, chronic atrophic gastritis or Zollinger-Ellison syndrome as a part of MEN I.

Objective: We present a casuistic case, undiagnosed clinically and morphologically of the second more rare form of stomach carcinoid.

Material: A man of carcinoid age (40-70 years) with typical clinical presentation of stomach carcinoma verified intraoperatively and at routine pathomorphological examination.

Results: The biopsy material at the first exam was morphology diagnosed as a squamous cell carcinoma but this finding was difficult to coincide with the corpus localization. This discrepancy was a base for second revision of the biopsy and application of histochemical and immunochemical methods giving the possibilities of accurate diagnosis.

Conclusion: The presented case is with low differentiated solitary stomach carcinoma - sporadic form and potentially very aggressive. From therapeutic and prognostic point of view it is very important to take into consideration this apudomas which is very rare and with atypical presentation.

P-7

Plasma Homocystein, Folates and Vitamin B₁₂ in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Treatment

M. Boyanov, Zh. Boneva*,
A. Zontsheva**, M. Protich*

Endocrinology Clinic, Internal Department,

**Endocrinology Unit - Central Police Hospital, Sofia*

***Hormonal Laboratory, Laboratory Department,
MHAT "Alexandrovska", Medical University, Sofia*

Hyperhomocysteinemia is considered to be an independent risk factor for CVD. The antidiabetic drug Metformin has been associated with hyperhomocysteinemia.

The purpose of this study was to assess the effect of 6-month Metformin treatment on serum homocystein, folates and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes patients.

Materials and methods: 18 patients participated - 9 males and 9 females, mean age was 47,6 and mean diabetes duration - 6,1 years. At baseline and after 6 months of treatment at a mean daily dose of 1500 mg Metformin, we measured serum levels of homocystein, folates and vitamin B₁₂, as well as indices of glycemic and lipid profile, and some anthropometric and biochemical parameters.

Results: Plasma homocystein did not change, whereas folates and vitamin B₁₂ were non-significantly reduced (folates dropped from 25,9 to 21,7 nmol/l, and vitamin B₁₂ - from 233,3 to 207,4 pmol/l). No changes were found in erythrocytes or serum iron. Glycaemic control improved (HbA_{1c} fell by 0,9%), total cholesterol dropped (by 0,8 mmol/l). A slight reduction was seen, both in body weight (by a mean of 3,2 kg) and waist/hip ratio (by 0,03).

Conclusion: The metformin treatment has practically no impact on plasma homocystein and the latter cannot compare with the great benefit concerning the risk of CVD. Metformin treatment does not require additional treatment with folates or other drugs.

P-8

Risk of Minor and Major Fetal Malformations in Diabetics with High HbA_{1c} Values in Early Pregnancy

K. Todorova, V. Mazneikova, St. Ivanov
SHATOG „Maichin Dom“, Sofia

The aim of the study was to define the relationship between severity of maternal hyperglycemia in early pregnancy as measured by blood haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) values and the occurrence of malformations in mothers with insulin dependent diabetes.

Study design: A prospective study of 142 pregnant women was carried out. They were hospitalized in the High-risk pregnancy department from January 1997 till January 2002.

Maternal haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) values were measured at the 14th week of gestation in 142 pregnancies in women with insulin depended diabetes. A fetal malformations were observed in 17 pregnancies - 11 of them were major and 6 minor. In pregnancies complicated by fetal malformations the mean initial (HbA_{1c}) value was 9,5% (SD 1,8), significantly ($p < 0,001$) higher than in pregnancies without malformations (8,0 (SD 1,4)%; $n = 125$). HbA_{1c} did not differ between pregnancies complicated by minor and major fetal malformations. There is a positive relation to the HbA_{1c} in early pregnancy ($x_2 = 11,9$; $p = 0,001$). Fetal malformations occurred in 6 out of 17 pregnancies in mothers whose initial HbA_{1c} value was 10% or more, in 8 out of 62 pregnancies in mothers whose initial HbA_{1c} value was between 8% and 9% and only in one out of 63 pregnancies (4,8) in mothers with an initial value below 8%.

Summary: Increased risk of fetal malformation in mother with diabetes is associated with maternal hyperglycemia during organogenesis. Strict metabolic control in women who are planning pregnancies have to be done before conception.

P-9

Co-occurrence of Diabetes Mellitus with Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis

V. Tzaneva, V. Iotova, M. Georgieva
*Department of Pediatrics and Medical Genetics,
Medical University, Varna*

The liver is a major organ in the maintenance of glucose homeostasis. Its impairment in the presence of type 1 diabetes mellitus (DM) creates further difficulties in the achievement of good metabolic control. We present two adolescent cases with severe liver impairment and type 1 DM.

The first patient is a 14-year old boy with haemophilia A who was diagnosed to have chronic hepatitis due to hepatitis C viral (HCV) infection. An up-to-date treatment regimen with Interferon alpha (INF α) was commenced and continued for 6 months with good drug tolerability and therapeutic results. Then diabetes developed and INF α treatment was stopped because of the assumption that it might be the cause. However, the clinical presentation and the diabetes course were typical for insulindependent type of the disease. Further management was adjusted to both conditions and both the hepatic function and metabolic control are satisfactory 5 years after. The HCV antibodies are negative after the INF α therapy.

The second patient is a 14-year old girl who presented with a severe gastrointestinal bleeding after Aspirin ingestion. Initial diabetic ketoacidosis and decompensated liver cirrhosis with ascites and secondary hypersplenism were diagnosed simultaneously. The search for an etiologic connection between the liver condition and the diabetes mellitus was unfruitful. The girl was born very premature (980 g, 26th gestational weeks) and had difficult postnatal survival. Medical history revealed data about impaired liver function already at 1,5 years of age. Furthermore, the girl, her 12-year old brother, their deceased mother and deceased maternal grandmother all had familial adenomatous polyposis of the large intestine. The latter is well known with its malignant potential, expressed earlier in every subsequent generation. After the start of proper liver cirrhosis treatment and insulin therapy the state of the girl improved greatly and

she is experiencing a full diabetes remission at the moment.

The concomitant difficulties in the parallel disease management are presented and discussed.

P-10

Coronary Risk Factors and Their Modification in Patients with Diabetes Mellitus - Analysis of the Status in a Single General Practice

A. Angelov, E. Angelova*, V. Sirakova

Clinic of Cardiology,

"St. Marina" University Hospital, Varna

**General Practitioner*

There are strong evidences for the benefit of coronary risk factor (CRF) modification as part of the primary and secondary prevention in patients (pts) exposed to increased cardiovascular risk. So far there is no data as to how it is realized in the practices of primary care.

Objective: Assessment of the CRF and their modification in pts with diabetes mellitus (DM), within a single general practice.

Patients and methods: Through participation of a general practitioner the practice records of all pts with DM - 25 pts with DM type U (group A) were studied. As a control group were served other 77 pts with a high cardiovascular risk, with hypertension but without DM (group B).

Results: There were no differences between the two groups as to the demographic characteristics. Combination of 3 and more CRF was observed in 84 % of the pts in group A, and 25 % of those pts in group B ($p < 0,001$). Ninety two percent of the pts in group A had hypertension. Dyslipidemia was more common in group A (84 % vs 59 %, $p < 0,05$), where in every tenth patient of either group plasma lipid measurements were never examined. Smokers in group A and group B were respectively 36 % and 45 % pts (NS). The average BMI, determined only in 64 % of the pts in group A was 30 kg/m², and 28,5 kg/m² was observed in 57 % in group B (NS). Those pts with BMI > 30 kg/m² were respectively 56 % and 27 % pts in group A and group B (NS). Plasma glucose

of < 6,2 mmol/l had only 3 (12 %) pts in group A. Only 3 (12 %) pts in group A had blood pressure < 130/80 mm Hg, and 32 (41 %) pts in group B had blood pressure < 140/90 mm Hg. Total cholesterol of > 5,2 mmol/l had 81 % of the pts with dyslipidemia in group A, and 82 % in group B respectively. The most often applied antihypertensive drugs are the ACE-inhibitors (65 % in group A vs 77 % in group B, NS) and diuretics (65 % in group A vs 44 % in group B, NS). Lipid-lowering treatment was received only by 14 % of the pts with dyslipidemia in group A and 4 % in group B respectively.

Conclusions: Despite the fact that our results were restricted within a single general practice, they do show that CRF are insufficiently sought after by the general practitioner. The pts with DM had increased cardiovascular risk because of the combination of multiple CRF as observed in the majority of those pts. The CRF modification was unsatisfactory in both groups. A collective failure of the medical community to realize the CRF modification in their daily practice in pts with increased cardiovascular risk, under the conditions of the contemporary health care system was observed.

P-11

Arterial Hypertension - a Risk Factor for Diabetic Retinopathy

G. Rayanova, T. Russev, T. Mikova*

Clinic of Endocrinology,

**Clinic of Ophthalmology,*

MHAT, Pleven

The aim of the present study is to analyze the significance of arterial hypertension (AH) for the appearance and progression of diabetic retinopathy (DR). 317 patients with diabetes mellitus (DM) were followed for a period of 3 years. 120 of them suffered with DM type 1, mean age $30,8 \pm 9,1$ years and duration of the disease $11,4 \pm 4,5$ years. 197 had DM type 2, mean age $57,5 \pm 11,6$ years and duration of the disease $13,2 \pm 8,3$ years. DR is diagnosed ophthalmoscopically and is classified into two stages: nonproliferative and proliferative. DR is found in 75 % of the patients with type 1 DM with AH and in 69 % in type 2 DM and AH. No significant difference is found in the degree of expression

of DR in the two groups with and without AH.

The role of AH is discussed as being one of the factors for the appearance of DR, which factor could be influenced.

P-14

Depression in Diabetic Patients

I. Zankova, N. Veleva

*Endocrinology Department,
VMBAL, Sofia*

The level of depression in diabetes patients influences the acceptance of disease and therapy as well as the subjective sense of control in life and coping strategies.

The aim of the study is to assess depressive symptoms in this population.

The subjects are 65 inpatients with diabetes (type 1 and type 2), age between 21-69 years, screened by Beck Depression Inventory (BDI).

BDI is the most frequently used self-assessment scale for depression, with proven psychometric characteristics. The scale includes 21 items, ranged from 0 to 3. Using the critical cut-off point of score > 16 36,9% of the patients were classified as having clinical level of depression. Patients with type 1 have higher BDI score.

Having in mind the results received, the need for treating the depressive symptoms along the diabetes, is discussed. There is need of both medication antidepressive therapy and psychosocial interventions for people with diabetes.

P-15

To the Diagnosis of the Metabolic Syndrome

**P. Angelova-Gateva, S. Zaharieva,
A. Tomova, N. Ovcharova,
A. Elenkova, N. U. Lozanov**

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

The aim of the study was to assess the significance of the oral glucose tolerance test (OGTT) in the diagnosis of the metabolic syndrome. The OGTT was accomplished in the licensed Hospital

Clinical Laboratory after all necessary conditions. The blood glucose levels were investigated in 400 patients after 75 g glucose loading basal (fasting blood glucose) and at 30, 60, 120 and 180 minutes. The obtained results were compared to the reference values for OGTT accepted in our country according to the WHO recommendations for healthy subjects, subjects with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus patients.

It is known that the insulin resistance exists in the patients with metabolic syndrome, which explain the elevated blood insulin levels. The loading with 75 g glucose was a challenge to the impaired glucose tolerance of the tissues. The fasting blood glucose levels of the patients were $4,73 \pm 2,1$ mmol/l, $7,92 \pm 3,14$ mmol/l at 30th min, $9,23 \pm 4,23$ mmol/l at 60th min, $6,5 \pm 3,49$ mmol/l at 120th min and $4,63 \pm 3,95$ mmol/l at 180th min. The increase from 0 to 60th minutes in the patients was $\Delta 1 = 4,5$ mmol/l, the decrease $\Delta 2$ was 2,73 mmol/l and the ratio $\Delta 1/\Delta 2$ was 1,6. The obtained results in the patients with metabolic syndrome are different from those in the healthy subjects, but come near to the patients with impaired glucose tolerance.

These results of the one impressive group of patients allow us to propose the indexes of the $\Delta 1$, $\Delta 2$ and the ratio $\Delta 1/\Delta 2$ for use in the practice when it is not possible to make the total OGTT.

P-16

The Change of RMR in Treatment of Obese Patients with Diet and Sibutramine Hydrochloride

Zh. Boneva, Vl. Christov*

*Department of Endocrinology,
Ministry of the Internal Affairs,
Medical Institute, Sofia
*Clinic of Endocrinology,
Alexandrov's Hospital, Sofia*

The weight loss normally induces a decline in the sympathetic nervous system activity and respectively of the resting metabolic rate (RMR) as a result of food restriction and the reduction of lean body mass, accompanying the loss of fat mass.

The aim of the present study is to compare

the decrease of RMR in treatment of obese patients with diet alone and with diet and Reductil.

Patients and methods: Two groups of patients with overweight and obesity were enrolled in this prospective 12-weeks open study.

I group - 35 patients were treated with Reductil 15 mg per day and diet.

II group - 15 patients treated with diet alone - 600 kcal deficiency of daily energy needs.

RMR was assessed with bioimpedance "Tanita" body composition analyzer TBF-215 - at the beginning and the end of the study.

Results: The average decrease in body weight at the end of the first month of the first group was $4,22 \pm 2,2$ kg and respectively $9,46 \pm 4,2$ kg at the end of the third month. For the II group this reduction was at the end of the first month - $3,0 \pm 1,2$ kg and at the end of the third month - $5,3 \pm 2,4$ kg ($p < 0,001$). The reduction of RMR in I group was from $1865,51 \pm 304,6$ to $1760,14 \pm 287,3$ kcal, in the II group - from $1940,0 \pm 258,3$ to $1751,5 \pm 293,3$ kcal at the end of the third month. The change of RMR was $105,37 \pm 43,49$ kcal for the I group versus $189,20 \pm 51,53$ kcal for the II group ($p < 0,001$). At the end of the third month all patients treated with Reductil showed compliance to the diet versus 80% of the patients from the II group. At the end of the sixth month 64% of I group maintained their weight reduction versus 12% of the patients treated with diet alone.

Conclusion: Sibutramin (Reductil) contributes a lower decline of RMR in weight loss and a better maintainance of the treatment results.

P-17

The Metabolic Diseases as a Risk Factor Causing Premature Aging

E. Stoynev

National Multiprofil Transport Hospital, Sofia

Objective: To study the role of metabolic diseases as a risk factor causing premature aging.

Design and methods: The participants in this study have been recruited 248 persons by the engineering-technical staff of the civil aviation, aged 21-55 years, and 86 sailors-veterans, aged 61-75 years,

divided into groups according to 5 years period. The biological age of each has been confirmed, calculated by the means of regression models. A tendency, of low to moderate correlative dependency has been found between the deviation from the biological age, and the metabolic parameters, as the age grew.

Conclusion: The results acquired in this study give us a reason to suppose that the metabolic diseases have a certain role as a factor leading to premature aging.

P-18

Therapeutic Effect of Low Energy Diets in Patients with Metabolic Diseases

K. Polonov

Bulgarian Association of Nutrition and Dietetics, Sofia

Objective: Study of the effect of low energy diets in patients with metabolic diseases.

Design and methods: A low energy variant of diet № 8 has been tried in a group of 66 patients. Other 25 patients were treated with a very low caloric diet ("Dresden diet").

Results: By an average clinical stay of 14-22 days a satisfactory reduction of the body mass with mean 6,6-8,0 kg. Some metabolic parameters were followed up at the beginning and the end of the dietetic treatment.

Conclusion: The results provided grounds to recommend the low energy variant studied as a more adequate in effectiveness and physiology as compared with the therapeutic starvation applied so far in the treatment of patient with metabolic diseases.

P-19

Evaluation of Thyroid Status in Pregnant Women under Supplementation with Iodised Table Salt

**R. Ivanova, L. Ivanova*,
G. Kirilov, B. Lozanov**

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

**National Center of Hygiene, Medical Ecology
and Nutrition, Sofia*

The study was aimed to evaluate the thyroid status of pregnant women in a region with moderate iodine deficiency, supplemented mainly with iodized salt.

A total number of 51 pregnant women in Sofia, aged $24,4 \pm 6,1$ years, divided into two groups: group A - 22 pregnant women, 12.-20. gestational week; group B - 29 pregnant women, 21.-40. gestational week were studied.

The estimated prevalence of goiter was 21%, being diffuse, with goiter not exceeding grade I B. The mean thyroid volume by ultrasonography of group A was $11,7 \pm 2,75$ ml (median 11 ml), and of group B - $13,3 \pm 5,1$ ml (median 12,2 ml). P97 of both groups was 15,3 ml respectively 24 ml ($p < 0,05$). The median ioduria of group A was 73,0 mg/l and of group B - 101,2 mg/l. The prevalence of pregnant women with ioduria below 100 mg/l - low cut-off for normal iodine excretion was 59,2%. There was no statistically significant difference of TSH and FT_4 between both groups.

During the first half of the pregnancy a low level of ioduria was established, which reflects inadequate iodine intake. The increased thyroid volume with normal ioduria, in the group of pregnant women during the second half of pregnancy, indicates increased iodine requirements during this period.

The results demonstrated, that regardless of the effective implementation of universal salt iodisation, an additional iodine supplementation during pregnancy is required.

P-20

Serum Collagen Type IV in Diabetic Children

Ch. Petrova, G. Nikoloff, P. Christova

University School of Medicine, Pleven

Aim of the study: In diabetes mellitus a thickening of the capillary membranes results in microangiopathic lesions. The aim of the present study was to monitor the metabolism of the basement membrane protein collagen type IV (CIV) in diabetes mellitus.

Materials and methods: For the purpose a "sandwich" version of ELISA method was used. The serum levels of CIV were measured in 98 children with type 1 diabetes mellitus and compared with 32 age and sex matched controls.

Results: Twenty-one of the patients had microangiopathy (12 microalbuminuria, 9 retinopathy and 2 retinopathy and microalbuminuria). Nine diabetics with microalbuminuria and one with microalbuminuria plus retinopathy had increased serum levels of CIV.

Conclusion: We suggest that CIV serum levels can be used as a marker for the detection of early diabetic nephropathy.

P-21

Relationship between Anti-collagen Type IV IgG Subclasses and the Development of Diabetic Microvascular Complications

G. Nikoloff, Ch. Petrova, P. Christova

University School of Medicine, Pleven

Background and aims: There is evidence that IgG is deposited in the walls of small blood vessels in diabetes. There are four subclasses of IgG, which correspond to four possible gamma heavy chain subtypes. Each IgG subclass (IgG1-IgG4) has different biological and physicochemical properties. The IgG subclass may be preferentially produced in response to different antigens and pathological conditions. We found recently an increased serum

level of collagen type IV (CIV) derived peptides in the sera of children with diabetic vascular complications. CIV are a stimulus for production of anti-CIV antibodies. Examination of the distribution pattern of anti-CIV IgG (ACIV IgG) subclasses in diabetes mellitus may provide insight into the immunological process involved and may assist in the early diagnosis of diabetic vascular complications. The present study was undertaken to assess the relationship between ACIV IgG subclasses and the development of vascular complications in children with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods: Levels of ACIV IgG subclasses were determined by ELISA in sera of 65 children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus (mean age $12,1 \pm 2,8$ years, diabetes duration - $5,5 \pm 2,8$ years).

Results: Seventeen of the diabetic patients were positive for ACIV IgG subclasses, having been diabetics for more than 5 years. Thirty four percent (22/65) of the patients had diabetic vascular complications - 10 retinopathy and 12 microalbuminuria. All of them were with diabetic duration more than 5 years. Sixty-eight percent (15/22) of the patients with vascular complications were positive for ACIV IgG subclasses - 50% (11/22) for IgG1, 13% (3/22) for IgG2 and 36% (8/22) for IgG3. ACIV IgG1 were independently associated with microalbuminuria ($r = 0,35$, $p = 0,02$), duration of diabetes ($r = 0,35$, $p = 0,02$), HbA_{1c} ($r = 0,33$, $p = 0,05$), anti-AGE antibodies ($r = 0,88$, $p = 0,0003$) and ACIV IgG3 with microalbuminuria ($r = 0,39$, $p = 0,01$)

Conclusion: Our study showed a significant relationship between serum anti-CIV IgG1 and IgG3 and development of diabetic microangiopathy.

P-22

Primary Thyroid Lymphoma: Clinical and Morphologic Study

**R. Ivanova, N. Kanev*,
P. Karanova, R. Kovacheva**,
R. Ivanova**, M. Genova*****

Laboratory of Pathomorphology,

**Clinic of Endocrine Surgery,*

***Clinic of Thyroid Diseases,*

Specialized Hospital of Endocrinology,

Nephrology and Gerontology, Sofia

****National Center of Hematology
and Transfusiology, Sofia*

Primary thyroid lymphoma is a rare disease, with incidence from 0,5-5% among malignant thyroid tumors. The clinical and morphologic spectrum of lymphoproliferative disorders of the thyroid gland is various and must be differentiated from benign thyroiditis and carcinoma.

The aim of this study is the diagnosis of primary thyroid lymphoma in 3 cases for a period of 1 year. The patients are females at the age between 52 and 86 years, with a previous diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism (2 pts). The clinical manifestation was progressively enlarging goiter and compression symptoms. In all patients ultrasound investigation of the thyroid gland and FNA biopsy was done. Thyroid cytologic examination showed abundant monomorphic infiltration of lymphoid cells, single follicular cells and rarely colloid. The cytological diagnosis was thyroid lymphoma in 2 pts and Hashimoto's thyroiditis - 1. Surgery (partial thyroid resection) was performed in 2 pts, including the patient with cytological diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. The diagnosis thyroid lymphoma with coexistence of Hashimoto's thyroiditis is confirmed histologically and immunocytochemically - diffuse large cell type in 2 pts and follicular non Hodgkin's lymphoma - 1 patient. Chemotherapy is initiated in all patients after the diagnosis of thyroid lymphoma.

Conclusions: Ultrasound scan and FNA biopsy of the thyroid gland in patients with Hashimoto's thyroiditis and progressively enlarging goiter appeared to be a useful method for clinical

P-28

**Ultrasonography
and Fine-needle Biopsy under
Ultrasound Control - Reliable
Tools for Early Diagnosis of
Papillary Thyroid Carcinoma**

**R. Kovacheva, R. S. Ivanova*,
N. Kanev**, R. B. Ivanova,
A. Sarafova, A-M. Borissova**

Clinic of Thyroid Diseases,

**Laboratory of Pathomorphology and Cytopathology,*

*** Clinic of Endocrine Surgery,*

*University Hospital of Endocrinology, Nephrology
and Gerontology, Sofia*

The aim of this study is evaluation of diagnostic accuracy of thyroid echography and fine-needle biopsy (FNB) under ultrasound (US) guidance for papillary thyroid cancer (PTC).

Material and methods: In 110 patients - 17 males and 93 females, mean age 39,7 yrs (9-75 yrs) thyroid US and FNB with cytology were performed. US was performed with Ultramark 9, ATL, 10 MHz and Color Doppler. FNB was done under US guidance, free-hand technique. The selection for FNB

was based on echographic signs of malignancy - irregular margins, hypoechogenic structure, microcalcifications with acoustic shadow, poor vascularization. The cytologic smears were stained with MGG and the frequency of different cytologic parameters as cellularity, papillary clusters, intranuclear inclusions and nuclear grooves were evaluated. All patients were operated and histologically correlated.

Results: 64 patients were with positive and 46 - with suspicious cytology for PTC. In 61 pts with positive cytology for PTC the diagnosis was confirmed histologically (95,3%). In the remaining 3 cases the histology was negative for PTC (false-positive). In 34 (75%) cases with suspicious cytology, the histology was PTC and in the remaining 12 cases - benign follicular nodule. The analysis of all nodules with malignant histology (n = 95) showed mean tumor size $1,64 \pm 1,69$ cm; in 39 pts (40%) the tumor size was smaller than 1 cm. The echographic suspicion for malignancy was confirmed histologically in 86,4%. The specific cytological parameters were found most frequently in cases with histologically proved PTC.

Conclusions: US criteria for malignancy and selection for FNB with cytology are sensitive and effective methods for early diagnosis of papillary thyroid cancer, especially in small lesions.

problem is the treatment of the renal osteodystrophy.

The CAPD enters the practice as a method of treatment of TCRF in the diabetic patients. The opinion that it should be started earlier, even before hemodialysis has now been widely accepted. With CAPD a good clinical and social rehabilitation is achieved.

P-26

Incidence of Thyroid Cancer among Patients Operated on for Hyperthyroidism

T. Setchanov, G. Ganchev, N. Kaneff, D. Tabakov, Iv. Mendizov

*SHATENG "Acad. Ivan Penchev",
Medical University, Sofia*

For the period from 1990 to 2002 year a total of 3424 patients were operated for hyperthyroidism in the Clinic of Endocrine Surgery. In 126 (3,7%) of them a thyroid cancer was found during the operation. The patients with Grave's disease were 1944, receiving antithyroid therapy from 1 to 10 years prior the intervention. Among them a thyroid carcinoma was found in 82 cases (mainly occult carcinoma - in 80% of the cases). The patients with toxic nodular goiter were 1152 and a thyroid cancer was found in 3,1%. In the group of patients with toxic adenoma thyroid cancer was found in 2,4%.

The majority of thyroid carcinomas diagnosed in the group of patients with Grave's disease are in early stage - the tumors ranging in size from 1 to 1,5 cm represent 90% of the cases. In the group of toxic nodular disease and toxic adenoma cancers in more advanced stages were observed.

These data suggest that all cases with hyperthyroidism must be meticulously investigated and treated, and when needed, must be promptly referred to surgery.

P-27

Current Approach and Surgical Management of Incidentally Discovered Adrenal Masses

G. Ganchev, T. Setchanov, Iv. Punchev, J. Stoinov, Iv. Mendizov

*SHATENG "Acad. Ivan Penchev",
Medical University, Sofia*

Adrenal incidentaloma refers to any adrenal mass discovered serendipitously during an imaging procedure performed for non-adrenal complaints, without clinical and laboratory findings suggesting adrenal pathology. With the advancement of technology and refinements in imaging techniques the number of incidentalomas continually increases. Based on the material from the Clinic of Endocrine Surgery over a period from 1980 to January 2002 including 68 incidentally discovered adrenal masses, the problems of the differential diagnosis, the preoperative imaging and laboratory evaluation, the indications, methods and results of the surgical treatment are analyzed and discussed.

The variety of the pathological findings and the high incidence of malignancies (27,9%) in our series (12 adrenocortical carcinomas, 3 renal carcinomas, 2 sarcomas and 2 metastases) simply the need for a meticulous investigation, surgical management and follow up of these patients.

P-28

**Ultrasonography
and Fine-needle Biopsy under
Ultrasound Control - Reliable
Tools for Early Diagnosis of
Papillary Thyroid Carcinoma**

R. Kovacheva, R. S. Ivanova*,

N. Kanev, R. B. Ivanova,**

A. Sarafova, A-M. Borissova

Clinic of Thyroid Diseases,

**Laboratory of Pathomorphology and Cytopathology,*

*** Clinic of Endocrine Surgery,*

*University Hospital of Endocrinology, Nephrology
and Gerontology, Sofia*

The aim of this study is evaluation of diagnostic accuracy of thyroid echography and fine-needle biopsy (FNB) under ultrasound (US) guidance for papillary thyroid cancer (PTC).

Material and methods: In 110 patients - 17 males and 93 females, mean age 39,7 yrs (9-75 yrs) thyroid US and FNB with cytology were performed. US was performed with Ultramark 9, ATL, 10 MHz and Color Doppler. FNB was done under US guidance, free-hand technique. The selection for FNB

was based on echographic signs of malignancy - irregular margins, hypoechogenic structure, microcalcifications with acoustic shadow, poor vascularization. The cytologic smears were stained with MGG and the frequency of different cytologic parameters as cellularity, papillary clusters, intranuclear inclusions and nuclear grooves were evaluated. All patients were operated and histologically correlated.

Results: 64 patients were with positive and 46 - with suspicious cytology for PTC. In 61 pts with positive cytology for PTC the diagnosis was confirmed histologically (95,3%). In the remaining 3 cases the histology was negative for PTC (false-positive). In 34 (75%) cases with suspicious cytology, the histology was PTC and in the remaining 12 cases - benign follicular nodule. The analysis of all nodules with malignant histology (n = 95) showed mean tumor size $1,64 \pm 1,69$ cm; in 39 pts (40%) the tumor size was smaller than 1 cm. The echographic suspicion for malignancy was confirmed histologically in 86,4%. The specific cytological parameters were found most frequently in cases with histologically proved PTC.

Conclusions: US criteria for malignancy and selection for FNB with cytology are sensitive and effective methods for early diagnosis of papillary thyroid cancer, especially in small lesions.

Участие на свободните кислородни радикали в преноса на информационни сигнали в ендокринните клетки. Окислителен стрес

П. Ангелова-Гатева, Н. Б. Овчарова, Н. Ю. Лозанов

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

Reactive Oxygen Species Participation in Endocrine Cells Information Transduction. Oxidative Stress

P. Angelova-Gateva, N. B. Ovcharova, N. U. Lozanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Същността и ролята на свободните кислородни радикали (СКР) в биологичните процеси и техните токсични ефекти при повишеното им образуване в клетките се проучва интензивно. Участието им в патогенезата на редица патологични процеси, и по-специално тези на диабета, тиреоидните заболявания и останалите ендокринопатии, атеросклерозата, сърдечно-съдовите заболявания мотивира производството и използването на антиоксиданти в комплексната терапия на болестите.

Нарушението на равновесието между повишеното образуване на СКР и изчерпаните антиоксидантни системи в клетките бе дефинирано като състояние на окислителен стрес (СОС), увреждащо допълнително клетъчните функции при всяко основно заболяване. Състоянието на

Abstract

The entity and the function of the reactive oxygen species (ROS) or also named Free Oxygen Radicals (FOR), in the biological processes and their toxic effects when overproduced, were investigated in the last twenty years. The ROS participation in the diseases pathogenesis, especially in the diabetes, thyroid diseases and other endocrinopathies, atherosclerosis, cardiovascular diseases, etc., have to motivate the pharmaceutical production and including antioxidants treatment in the complex therapy of diseases. The disbalance between overproduced ROS and cells' antioxidants depletion was defined as situation of the oxidative stress (SOS). The oxidative stress damages the cells metabolism supplementally to the main diseases processes. The SOS can be acute, intermitent, chronic and superposed acute on the chronic or intermitently pro-

окислителен стрес може да настъпи остро, интермитентно и хронично, както и да се суперпонира остро с интермитентно или хронично съществуващите такива.

През последните години се интензифицират проучвания върху биосинтезата на адаптивни белтъци в клетки, подложени на окислителен стрес, и участието на СКР в преноса на информационни сигнали в ендокринни клетки.

Генерално се променя възгледът за СКР като предимно "бомбардиращи" клетката продукти, към изучаването на участието им във фината регулация на вътреклетъчни механизми, свързани с преноса на информационни сигнали.

Настоящият обзор представя съвременните данни и научни виждания в тези направления.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: свободни кислородни радикали, окислителен стрес, информационни сигнали.

ВЪВЕДЕНИЕ

В средата на ХХ в. интензивно се проучваха ефектите на радиационни процеси върху тъканите на живите същества. По-късно бе установено, че радиационните увреждания, ретролентикларната дистрофия при недоносени деца, отглеждани в кувьози, се причиняват от високото съдържание на кислород и образувани от него СКР, които оказват токсичен ефект върху тъканите. През 1968 г. от McCord и Fridovich бе открита супероксид дисмутаза (SOD, СОД), ензимът, който превръща супероксидния свободен радикал (O_2^-) във водороден прекис (H_2O_2), с по малък токсичен ефект, доколкото ензимът катализа го преобразува в кислород и вода. Бе доказано съществуването на свободни кислородни радикали (СКР) и научно обоснован ефектът на кислородната токсичност.

Понастоящем се приема, че СКР са молекули, йони или части от молекули, които имат несдвоен, свободен електрон и некомпенсирани магнитни моменти в своя външна орбита, поради което са агресивни, токсични, ако са образувани в по-големи от необходимите за обмяната количества.

duced oxidative stress.

In the last years, began the investigations on the adaptive proteins production in the cells under oxidative stress situation and the ROS participation in the information transduction processes of the endocrine cells. The general view that the ROS are preferentially "bombs" for the cells when overproduced changed and the studies were concentrated on their participation in the fine mechanisms of the intracellular information transduction.

In this review we present the new data, showing the reactive oxygen species role in cell information transduction.

KEY WORDS: reactive oxygen species, oxidative stress, information transduction.

Във всички тъкани на човешкия организъм СКР се образуват по биологична програма. Те се образуват в многократно по-големи количества поради наличие на изпаднали електрони в дихателни вериги, автоокисление на хидрохинони и глюкоза, окисление на левкофлавини, катехоламини, тетрахидроптерини, както и при гликиране на белтъци и рибонуклеинови киселини при екстремни условия на средата или болестни състояния на организма.

Във филогенезата СКР са поели редица известни вече и още неизвестни функции в реализирането на биологичните процеси, като митогенезата, фагоцитозата, процеси на репродукцията и имуногенезата, трансдукцията на вътреклетъчни информационни сигнали, включително на програмираната клетъчна смърт - апоптозата.

За да се предпазят тъканите от токсичния им ефект при повишена степен на образуване на СКР, във филогенезата са се формирали редица антиоксидантни системи, включващи белтъци, метаболити, витамини, холестерол, други стероиди, мелатонин и други водно и мастно разтворими вещества.

През последните години интензивно се проучва участието на СКР в биосинтеза на адап-

тивни белтъци, във фината регулация от втори порядък и преноса на информация в ендокринни и неендокринни клетки.

Настоящият обзор **цели** да представи съвременните виждания, основани на нови данни, относно СКР, окислителния стрес и участието на СКР във фината вътреклетъчна регулация.

СВОБОДНИ КИСЛОРОДНИ РАДИКАЛИ (СКР)

Свободните кислородни радикали се свързват със специфични за тях таргетни клетки и рецептори и задвижват реакциите според биологичната програма, ако са образувани в адекватни на нуждите количества.

В увеличено, вредно за обмяната количество, СКР се образуват при болестни, токсични и радиационни условия, травми, стареене, атеросклероза, лечение с различни лекарства и др. Доколкото 70-килограмов възрастен индивид консумира 32,8 l кислород на денонощие, за една година се образуват около 2 kg, които, освен че задоволяват нуждите на организма, участват и в процеса на преждевременното стареене (4, б). Поради наличието на свободен електрон и магнитен заряд, образуваните в по-големи количества СКР са изключително агресивни във времето на краткия си полуживот и се свързват с всеки попаднал в обсега им свободен електрон с обратен спин, за да образуват ковалентна, стабилна връзка (8, 9).

Натрупващи се свободни радикали мигновено реагират с белтъчни молекули, нуклеинови киселини, липиди, метаболити, витамини, увреждат структурата и конформацията им, намаляват биологичната им активност или ги изключват от функция (1, 9).

Познати са т. нар. супероксидни радикали O_2^- , хидроксидни HO^- , липидни пероксиди RO_2^- , RO_2^+ , азотни пероксиди NO_2^- , NO_2^+ и неутралните водороден прекис H_2O_2 , хипохлоритен радикал - $HClO_4^-$, озон O_3 , молекулярен кислород O_2^- , аскорбилов радикал - AsR , които също увреждат тъканите при повишена степен на образуването им. Свързани с антиоксиданти, СКР се трансформират в по-малко токсични съединения или, образували ковалентна връзка, се отстраняват от холестерола, макрофагите, с урината, фекаса, отлагат се в тъкани като крайни продукти,

от които кожата потъмнява със стареенето, при което се ликвидира и ефектът им на СКР.

Естествените антиоксидантни системи са водно и мастно разтворими - витамините А, Е, С, метаболити като аденозини, билирубин, пикочна киселина, холестерол, редица белтъци, ензими, включително репариращите увредените белтъци и нуклеинови киселини ензими, стероиди и др. С храната се приемат флавоноиди, ретиноиди, каротени, токофероли и др., които формират антиоксидантните системи и тоталния антиоксидантен капацитет на организма (1, 20).

Известно е например, че витамин С задоволява нуждите на организма в доза 30 mg за 24 часа. При недостиг се препоръчва прием от 180 mg дневно. Често приеманите по-големи до много големи количества, един и повече грама дневно витамин С, генерират свободни, наричани аскорбилови радикали. Те могат да доведат до тежки бъбречни увреждания, до блокиране на функцията им, да се увредят непоправимо хора на хемодиализа, лица с ензимни дефекти или с диатези за калкулоза. В този смисъл витамин С е антиоксидант и оксидант в зависимост от дозата (8, 9, 12). Стриктно трябва да се прилагат всички антиоксиданти. Понастоящем в света се консумират тонове антиоксиданти, самостоятелно или в комплексна терапия, като се забравя често, че в големи количества и те стават оксиданти. Честото съдържание на микроелементи в този вид препарати, ако бъдат предозирани, инициират окислителни реакции. Микроелементи се внасят допълнително в количества, надвишаващи дневните нужди само при диагностициран недостиг.

СЪСТОЯНИЕ НА ОКИСЛИТЕЛЕН СТРЕС (СОС)

Понятието състояние на окислителен стрес е въведено от Helmut Sies и може да съществува във всички видове клетки и тъкани, включително в ендокринните такива на човешкия организъм. При травма, постоперативно, инфаркт, инсулт окислителен стрес настъпва бързо, остро, при облъчвания или при химически въздействия през определени периоди СОС настъпва интермитентно и при хронични заболявания състоянието се хронифицира. В зависимост от генериращите го условия и фактори СОС, въз-

никнало в кратко време, остро, може да се суперпонира, насложи върху вече съществуващо хронично състояние на изчерпана антиоксидантна система, неспособна да се справи с постоянно образуващи се в излишество СКР.

Клетките на ендокринните жлези принципно притежават устройството и метаболитните пътища на всички клетки на човешките тъкани. Те имат и особености, обусловени от биосинтезата на строго диференцирани субстанции, каквито са хормоните, съхранението им в специални структури и освобождаването им при адекватен сигнал. Хормоните са аминокиселини, пептиди, стероиди, белтъци и др. и те се синтезират в различни условия с участието на различни ензимни системи и клетъчен компартмент.

Ендокринната клетка съдържа високоактивни скъсени и дълги дихателни вериги, осигуряващи голямото количество енергия, необходима за биосинтезата на хормона. При пулсовото или непрекъснато освобождаване на хормона от дихателните вериги, осигуряващи АТФ, при патологични промени "изпадат" електрони, които създават условия за окислителен стрес.

При натрупване на СКР в процеса на колекцията на прекурсори или в момента на превръщането им в активни форми на хормона е възможно пероксидирането им. Изчерпването на антиоксидантите създава състояние на окислителен стрес. От друга страна, бързината и ефективността на освобождаване на хормона вероятно се опосредства от сигнални системи, задвижвани и настройвани от СКР. В това отношение съществуват огромни възможности за нови проучвания.

При състояние на окислителен стрес в тъканите се наблюдава чрезмерно окисление на функционални групи на белтъците като тирозилови, имидазолни, сулфхидрилни, аминок-, хидроксилни и др. В кожата, плазмата и урината се появяват дитирозин, нитроиндол, 3-нитротирозин, дихидрофенилаланин, кинуренин, намаляват сулфхидрилните групи (7, 21, 23).

Окислените продукти "съшиват" пространствено близки, но понякога функционално несъвместими компартменти в ендокринната клетка. Такива промени са в състояние да изключат от функция рецептори за инсулин, за ТСХ, ФСХ, ЛХ, естрогени, андрогени и др., като ги правят имуногенни.

Пероксидите на холестерола като 5 холестеран-3 бета-пероксид, 7 алфа-диол, холестеран-5 алфа, 6 алфа епоксин-3 бета-ол са токсични. Холестан 3-бета- 5 алфа-6 бета триол е считан за най-токсичен. Важно е, че от отделените с фецеса 1,5 g холестерол дневно половината могат да бъдат пероксибирани форми, което представлява холестерола като най-мощна антиоксидантна система в човешкия организъм, което поддържа I. L. Smith в своята хипотеза от 1991 г., и е потвърждавано от редица автори по-късно (13, 16, 20, 23, 24, 25).

При бактерии, третирани с нарастващи дози пероксибирани агенти, е наблюдавана адаптивна синтеза на над 80 нови белтъци, защитаващи клетката от токсичните агенти (14, 16, 18). Тези данни подкрепят идеята за реална възможност за адаптация към състоянията на продължителен, хроничен окислителен стрес при човека.

При пациенти с диабет, където е забавен кръвният ток, в плазмата се повишава нивото на СО₂. Той инхибира ензима цитохром С оксидаза и забавя електронния поток по дихателните вериги, натрупва се NAD.H₂ в условия на достатъчно снабдяване с кислород. Настъпва състояние на псевдохипоксия в тъканите (21, 22).

В плазмата се измерва нарастване на отношението NAD.H₂/NAD, повишава се изпадването на електрони от дихателните вериги и увеличаване на СКР. Нараства и отношението редуциран глутатион/окислен глутатион, използвано за диагностициране на окислителния стрес при недоносени деца. Експериментални данни показват, че СКР могат да потиснат индуцираната от норадреналин вазоконстрикция и да настъпи вазодилатация (6). Установено е, че никотинът причинява окислителен стрес у панкреатични клетки на плъхове (21). В процеса на неензимно гликиране на белтъците при високи нива на кръвната глюкоза нараства нивото на СКР и може да се формира състояние на окислителен стрес (10). За това допринася и автоокислението на глюкозата, което се засилва при повишаването на нивата ѝ в плазмата. Образуват се редица циклични и линейни пероксибирани остатъци на глюкозата (6, 9).

Диагностицирането на окислителния стрес в наше време се характеризира с трудности. Точните и достоверни методи са изключител-

но скъпи и не се ползват за клинични нужди, а ползваните лабораторни методи не задоволяват изискванията за сигурна диагностика (9). Електронен спин резонанс и електронен парамагнитен резонанс се използват например в условия на внесен аскорбинат за изследване количеството на СКР. При сърдечен инфаркт тази информация се ползва за минути, докато активността на КФК (креатин фосфокиназата) и миоглобинът нарастват след часове (9, 20).

Високоразделителна течна хроматография се използва за измерване на продукти от разграждането на нуклеиновите киселини в серум и урина при СОС. Определянето на тоталния антиоксидантен капацитет на серума се извършва вече със стандартизирани китове. Методът е полезен в ежедневната клинична практика. Използва се и информацията от отношенията $NAD.H_2/NAD$, окислен ГН/редуциран ГН (глутатион), количеството на пероксидираните липиди, пероксидирани субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина (ТБАРС). В един по-разширен план се използват HbA_{1c} и фруктозамин, продукти на автоокислението на глюкозата (18, 19, 20, 22, 23).

В нашата страна се ползват предимно методите за определяне на пероксидирани липиди, ТБАРС, фруктозамин, общ антиоксидантен капацитет на серума, активност на СОД, сулфхидрилни групи при различни ендокринни заболявания, както и в педиатричната практика, публикувани в български научни списания.

СИГНАЛИЗИРАНЕ ЗА НАЛИЧИЕТО НА ПОВИШЕНО ОБРАЗУВАНЕ НА СКР И ОКИСЛИТЕЛЕН СТРЕС В КЛЕТКИТЕ

От началото на 90-те години започна интензивното проучване на потенциращата инхибираща или запускателна роля на СКР в преноса на сигнали, модулация на белтъчното фосфорилиране при генната транскрипция в отговор на хормонални сигнали. Проучва се участието на СКР при клетъчна пролиферация, инхибиране на туморния растеж, инициране на апоптозата - програмираната клетъчна смърт.

Предстои декодиране на комплексния език на редокс-сигнализирането с участие на СКР. Получаването на сигнал за наличие на СКР и окислителен стрес от генетичните структури е

изключително важно. То дава възможност за ответна адаптивна реакция в смисъл биосинтеза на защитни белтъци, както и задвижване на клетъчните сигнални системи и промяна на сигналите. Именно този втори аспект е предмет на задълбочени проучвания през последните години (17, 19, 22).

Счита се, че разградни продукти на белтъци като нитроиндол, дитирозин, 3-нитротирозин, дихидрофенилаланин, формилкинуренин, както и продукти от ДНК могат да сигнализират за окислителен стрес. Като такива се разглеждат също някои простагландини, стероиди, глицерол, както и специфични белтъци. Изказват се предположения за участие на сигналните системи от втори порядък в клетките - калций-калмодулинотата, цАМФ, гуанозинови белтъци, инозитолтрифосфат и др., задвижени от СКР (4, 5, 9, 13).

Представяват интерес проучвания върху НАДФ.Н оксидазата в митохондриите, която доставя водородни атоми за биосинтези и за дишанелните вериги преди всичко. В мембраните на фагоцитиращи клетки ензимът е интегрален компонент заедно с цитохром в-559, съдържащ НАДФ.Н, и редокс-система, съдържаща ФАД-хем, като фактор на вътреклетъчния имунитет срещу гъби и бактерии (4).

Натрупват се знания относно преноса на нормална и информация при патология с участие на СКР и растежни фактори, цитокини, оксидази, с участието на G-белтъци, а също при директно въздействие върху таргетни молекули (8). Възпалителни цитокини, растежни фактори с участието на СКР се свързват с тирозинкиназата и други лиганди посредством G-белтък на рецепторите и забавят предаването на информация от хормоните. Известно е, че внасянето на тромбоцитен растежен фактор (ТрРФ) в среда с гладкомускулни клетки повишава образуването на СКР, при което нараства нивото на каталазата като очистиращ СКР ензим. Счита се, че образуването на СКР в клетките участва в свързването на повърхностните клетъчни рецептори с клетъчните оксидази (17). При пациентите с диабет е намален фагоцитиращият ефект на неутрофилите, при което е намалена способността им да образуват СКР, които разрушават микроорганизмите след фагоцитирането им. Увреждат се някои от четирите компонента на генериращия СКР комплекс от ензими. Биосинтезата на специфичен

белтък, наричан Ros 1, блокира ефекта на цитокини и растежни фактори, които се свързват с рецепторните белтъци като израз на фина адаптация на регулацията, осъществявана от СКР (10, 16). Проучват се взаимоотношенията и участието на глутатиона в транслагацията на сигнали в клетките. Глутатионът е трипептид, съдържащ сулфхидрилни групи с мощно редуциращо действие в клетките, при което се образуват дисулфидни мостове с окислени цистеинови остатъци на белтъците. Така се регулира положително или отрицателно предаването на информационния сигнал (11). Известно е, че цистеиновите остатъци на белтъците се окисляват при окислителен стрес. Такива белтъци се променят при промяна на окислително-редукционния потенциал на клетките. Тирозин фосфатазите и редица растежни фактори, богати на цистеинови остатъци, реално могат да се свързват със СКР, което инактивира фосфорилирането им и други феномени, респективно ги инхибира. Оксиданти, които могат да инактивират транзиторно ензими, повлияват активността на важните за започване на биосинтетични процеси или пренос на информация тирозин кинази. Антиоксиданти, възпиращи инактивирането на тирозин фосфатазите, активират предаването на информация в клетките, което отстранява директния ефект на СКР върху ензима и участието му в клетъчните събития (17).

Изложените данни показват, че СКР са не само нежелано зло в клетките, но участват и във фината регулация на ензимни процеси, респективно в преноса на информация, носена от хормоните. Те участват по един неадекватен начин в тези процеси в условия на окислителен стрес (10). Тези познания инициират и обосновават биосинтезата на нови лекарства, способни да контролират обменни процеси или се явяват фини регулатори на транслагацията на вътреклетъчна информация, носена от хормоните.

Проучва се участието на НАДФ.Н оксидазата, стимулирана от СКР, в реорганизация на цитоскелетона и участие на белтъка Rac-1 в освобождаването на арахидонова киселина чрез фосфолипаза А2 в клетки, стимулирани от растежни фактори (16, 17).

Твърди се, че превръщането на арахидонова киселина в простагландини по пътя на циклогеназата и до левкотриени генерира супероксидни радикали в контролирано, съобразено с

биологични задачи количество, респективно осъществяване на деликатен регулаторен вътреклетъчен механизъм (11).

В последните години се формира схващането, че СКР модулират ефекта на инсулина, стероидните хормони, лептина, могат да освобождават феритин от клетките при повишаване на нивото им в тъканите, особено в анаеробни условия, исхемия.

Свързването на катехоламините с желязото от феритина задвижва генерирането на хидроксидни радикали и окислителен стрес (2). Провеждат се опити да се блокира образуването на СКР посредством инхибитори на НАДФ.Н-оксигеназата, както и за контролирано активиране на образуването на СКР (14, 15).

Глутамин съдържащи, G-белтъци, с малка молекулна маса от RAS фамилията, известни като H ras, K ras, N ras, активират образуването на СКР, които от своя страна стимулират растежно факторни рецептори, при което се пренасят митогенни сигнали у фибробласти. При това не се блокира или забавя активността на дихателните вериги (10, 11).

В процеси на пренасяне на информационни сигнали участват фактор р53, TNF onco RAS, функциониращи в цитозола на клетките. Установено е, че супероксидни (O_2^-) радикали, образувани в митохондриите, не могат да преминават техните мембрани и увреждат предимно протичащите там метаболитни процеси (12, 13). Митохондриалната мембрана обаче е проходима за водородния прекис, образуван там с участието на MnСОД. Натрупването на СКР в митохондриите или цитозола ускорява стареенето на клетките, задвижва програмираната клетъчна смърт - апоптозата. В митохондриите на клетките генерирането на СКР се модулира от АДФ, глутамин, церамид, високо ниво на Са. Има данни, че повишени нива на Ca^{2+} (йонизиран Са) стимулират изпадането на електрони от дихателните вериги (4, 22, 23).

В заключение трябва да се отбележи, че проучванията в областта на СКР и окислителния стрес продължават. Особено интензивно се изучава участието на СКР в нормалната обмяна като фини, деликатни регулатори на трансдукцията на вътреклетъчна информация, донесена от хормони, растежни фактори, метаболити до клетъчните мембрани, до нуклеиновите киселини (11).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Araujo, F. B., D. S. Barbosa, Ch. Y. Hsin, R. C. Maranhao, D. S. P. Abdalla. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 1995, 117, 61-71.
2. Allen, D. R., G. L. Wallis, P. B. McGay. Catechol adrenergic agents enhance hydroxyl radical generation. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 31, 235-243.
3. Brown, R. K., A. McBurney, J. Lunec, F. J. Kelly. Oxidative damage to the DNA in patients with cystic fibrosis. *Free Rad Biol*, 1995, 4, 801-806.
4. Castilho, R. F., A. F. Kovaltowski, A. R. Meinicke et al. Permeability of the inner mitochondrial membrane is stimulated by Ca^{2+} ions. *Free Rad Biol Metabol*, 18, 1995, 3, 479-486.
5. Ghautier, Th. W., R. Scalia, T. Mirohara, J. P. Guo, A. M. Lefer. Nitric oxide protects leucocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia, arteriosclerosis, thrombosis and vascular. *Biology*, 15, 1995, 10, 1552-1659.
6. Gao H., R. J. Korthuis, J. N. Benoit. Effect of reactive oxygen metabolites on norepinephrine-induced vasoconstriction. *Free Rad Biol Med*, 16, 1994, 6, 839-843.
7. Halliwell, B., O. I. Aruoma. DNA and free radicals. *Free Rad Biol Med*, 18, 1995, 1, 127-130.
8. Latour, I., J. B. Demoulin, P. Buc-Calderon. Oxidative DNA damage. *FEBS Letters*, 1995, 373, 299-302.
9. Pietri, S., J. R. Seguin, D. Arbigni, M. Culcasi. Ascorbyl free radicals. *Free Rad Biol Med*, 16, 1994, 4, 523-528.
10. Shulze-Osthoff, K., M. Los, P. A. Baeuerle. Redox signalling by transcription factors NF-kB and AP-1 in lymphocytes. *Biochem Pharmacology*, 50, 1995, 6, 735-741.
11. Finkel, T. Reactive oxygen species and signal transduction. *Life*, 2001, 52, 3-6.
12. Pani, G., R. Colavini, R. Borrello, T. Galeoti. Endogenous oxygen radical protein tyrosine phosphorylation and JNK-1 activation in lectin-stimulated thymocytes. *Biochem J*, 2000, 347, 173-181.
13. Lo, Y. Y. C., J. M. S. Wong, T. F. Cruz. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-jun NH₂ terminal kinase. *J Biol Chem*, 1996, 271, 15703-15707.
14. Joneson, T., D. Bar-Sagi. Ras effectors and their role in mitogenesis and oncogenesis. *J Mol Med*, 1997, 75, 587-593.
15. Joneson, T., D. Bar-Sagi. Suppression of Ras-induced apoptosis by the Rac GTPase. *Mol Cell Biol*, 1999, 19, 5892-5901.
16. Li, A. E., H. Ito, I. Rovira. A role for oxygen species in endothelial cell. *Circ Res*, 20, 1999, 304-310.
17. Chandel, N. S., E. Maltepe, etc. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1998, 95, 11715-11730.
18. Cai, J., D. P. Jones. Superoxides in apoptosis. *J Biol Chem*, 1998, 273, 11401-11404.
19. Lee, A. C., B. E. Fenster. Ras proteins induce senescence by altering the intracellular levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem*, 1999, 274, 7936-7940.
20. Mashima, R., P. K. Witting, R. Stocker. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Current Options in Lipidology*, 12, 2001, 4, 411-419.
21. Wetscher, G. J., M. Bagchi, D. Bagchi, G. Perdokis. Free radicals production in nicotine treated pancreatic cells. *Free Rad Biol Med*, 18, 1995, 5, 877-882.
22. Hong-Yung, L., E-J. Dai, G. A. Qamme. Effect of chemical hypoxia on intracellular ATP and cytosolic Mg^{2+} levels. *J Lab Clin Med*, sept. 1993, 260-272.
23. Zeman, S., B. Lloyd, B. Meldrum, N. Leigh. Excitatory amino acids, free radicals and the pathogenesis of motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 20, 1999, 17-19.
24. Smith, L. L. Cholesterol autooxidation. *Chem Phys Lipids*, 1987, 44, 87-125.
25. Smith, L. L. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. *Free Rad Biol Med*, 1991, 11, 47-61.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р П. Ангелова-Гатева
Клинична лаборатория
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. Д. Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

P. Angelova-Gateva, MD
Clinical Laboratory,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev str.
1303 Sofia, Bulgaria

Промени в секрецията на растежния хормон при жени с нервна анорексия

А. Томова, Ф. Куманов, Г. Кирилов

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет, София

Changes in Growth Hormone Secretion in Women with Anorexia Nervosa

A. Tomova, Ph. Kumanov, G. Kirilov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University, Sofia

Резюме

С цел да изясним нарушенията в секрецията на растежния хормон ние изследвахме 40 жени с нервна анорексия на възраст от 17 до 37 години с давност на заболяването от 3 до 204 месеца, телесно тегло от 31,2 до 48 kg и индекс на телесната маса $15,29 \pm 1,72 \text{ kg/m}^2$. Изследван беше растежният хормон базално и по време на тест с 200 μg тиреотропин рилизинг хормон (TRH), стандартен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза и тест с централен допаминов рецепторен антагонист (metoclopramide) 10 mg 2 ml. Петнадесет практически здрави жени на същата възраст с редовен менструален цикъл и с нормално тегло образуваха контролната група.

Базалните стойности на растежния хормон ($12,31 \pm 16,49 \text{ mIU/l}$) се оказаха сигнификантно по-високи при болните с нервна анорексия в сравнение с тези при здравите ($4,91 \pm 3,24 \text{ mIU/l}$, $p < 0,05$), като се установи и положителна корелационна зависимост с процента на загуба на тег-

Abstract

The purpose of the study was to clarify the disturbances of growth hormone secretion in women with anorexia nervosa. We have studied 40 patients aged 17 to 37 years with duration of the disease from 3 to 204 months, body weight 31,2 - 48 kg and body mass index $15,29 \pm 1,72 \text{ kg/m}^2$. Growth hormone (GH) was followed after 200 μg thyrotropin releasing hormone (TRH), standard oral glucose tolerance test and after 10 mg 2 ml metoclopramide (central D_2 antagonist). Fifteen aged matched women with normal weight and regular menstrual cycles served as controls.

The basal GH levels in the women with anorexia nervosa ($12,31 \pm 16,49 \text{ mIU/l}$) were significantly elevated in comparison to the healthy subjects ($4,91 \pm 3,24 \text{ mIU/l}$, $p < 0,05$). We have found a positive significant correlation between GH and percentage of weight loss ($r = +0,352$, $p < 0,05$) as well as with the fasting blood glucose levels ($r = +0,790$, $p < 0,001$) and a negative correlation with body mass index ($r = -0,305$, $p < 0,05$). We

ло ($r = +0,352$, $p < 0,05$) и с нивата на кръвната захар на гладно ($r = +0,790$, $p < 0,001$), а също така и отрицателна корелация с BMI ($r = -0,305$, $p < 0,05$). При ОГТТ се установи парадоксално повишение на GH на 120-ата и 180-ата минута, при теста с TRH се намери добре изразена реакция със сигнификантно по-високи стойности на 30-ата, 60-ата и 90-ата минута, а след метоклопрамид настъпи понижение на растежния хормон след 60-ата минута.

Данните от това проучване показват, че нарушенията в секрецията на растежния хормон могат да се дължат както на промени в невротрансмитерите в хипоталамуса, така и да са резултат на приспособителна реакция спрямо хипогликемията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: растежен хормон, нервна анорексия, ОГТТ, TRH тест.

Проблемът за ендокринните нарушения при жени с нервна анорексия се проучва в последните няколко десетилетия, но все още няма единно становище както за естеството на самите нарушения, така и за патогенезата и връзката им с теглото, давността на заболяването и аменореята. Не е уточнена ролята на невротрансмитерите, не е изяснено и участието на хипофизата и хипоталамуса в болестния процес.

Повечето изследователи са намерили по-качени серумни нива на растежния хормон (GH) при болни с нервна анорексия (2, 5, 6, 12) и се предполага, че те се възвръщат към нормалните след лечение и повишение на теглото (5). Такива нарушения също така често се срещат при гладуване, но съществуват и противоречиви данни за значението на степента на загуба на тегло и калорийния недостиг.

Резултатите за базалните нива на GH при гладуване не са в състояние да обяснят отклоненията при болните с анорексия. Деца, страдащи от белтъчно-калориен недостиг, имат повишени нива на GH, но тези данни са свързани с понижените нива на албумина (13). Обратно, болните с нервна анорексия имат нормални нива на

found a paradoxical increase of GH levels after oral glucose tolerance test at 120th and 180th minutes, a well pronounced response after TRH test with significantly elevated concentrations at 30th, 60th and 90th minutes. Decreased GH levels after metoclopramide were observed after 60th minute.

The data of this study shows that the alterations in GH secretion might be due to the disturbances in the neurotransmitters in the hypothalamus as well as a result of adaptive mechanism to the hypoglycemia.

KEY WORDS: growth hormone, anorexia nervosa, OGTT, TRH test.

албумина и не е намерена корелация между повишените нива на базалния GH и серумния албумин при тези болни (9). В изследвания на експериментално гладуване при здрави жени-доброволки не се установява сигнификантно повишение в 24-часовите нива на плазмения GH след 3-седмично гладуване и загуба на тегло с 15 % от идеалното телесно тегло (7).

Въпреки че храненето играе несъмнена роля в нарушената секреция на GH при нервна анорексия, възможно е метаболитните ефекти при гладуване да съдействат на други механизми, включително и дисфункцията на невротрансмитери и рецептора.

Докато повишеното базално ниво на растежния хормон е почти постоянна находка при болните с нервна анорексия и поднормено тегло, то отговорите на провокационните тестове съвпадат в по-малка степен.

Съобщава се, че секрецията на растежния хормон при въвеждането на глюкоза в повечето случаи се потиска (4, 14), но няколко изследователи са установили и парадоксално повишение на GH след натоварване с глюкоза (3, 14). Тиреотропин рилизинг хормонът (TRH) стимули-

ра секрецията на GH при част от болните с поднормено тегло (15), а също така и при такива с възстановено тегло (4). Подобни реакции се наблюдават при депресия, акромегалия, бъбречна недостатъчност и чернодробна цироза (10).

Предприехме настоящото проучване с цел да изясним нарушенията в секрецията на растежния хормон, връзката им с теглото и въглеводният метаболитизъм и да направим опит да обясним механизма на възникването им.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 40 жени с нервна анорексия на възраст от 17 до 37 години (средна възраст $19,83 \pm 5,66$ години, $X \pm SD$) с давност на заболяването от 3 до 204 месеца, телесно тегло, от 31,2 до 48 kg, което представлява 58 до 80% от идеалното телесно тегло и процент на понижение на теглото от 20 до 43% ($28,05 \pm 8,35\%$). Индексът на телесната маса (BMI) е $15,29 \pm 1,72$ ($12,19$ до $17,93$ kg/m²).

Всички болни отговаряха на критериите на Американската психиатрична асоциация (1993) за нервна анорексия (1). Диагнозата е потвърждавана от психиатър и на болните е правено психологическо изследване, като са търсени предпоставките за възникване и развитие на заболяването. Болните бяха изследвани с 200 µg синтетичен TRH, инжектиран бързо венозно, като GH се изследваше на нулева минута и на 20-а, 30-а, 60-а и 90-а минута от вкарването на препарата. При 30 болни беше проследен GH при стандартен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза. За откриване на нарушения в допаминергичната активност на хипоталамуса при 10 болни се извърши и тест с централен допаминов рецепторен антагонист - metoclopramide (Cerucal, "Sterop" 10 mg 2 ml), приложен венозно, и се вземаше кръв на нулева минута, 15-а, 30-а, 60-а, 90-а и 120-а минута.

Най-напред се извършваше тестът с TRH, а най-малко след 3 дни се провеждаше и ОГТТ с проследяване на растежния хормон.

Повечето болни бяха нелекувани, но при тези, на които е прилагано лечение, употребата на лекарствени средства се спираше най-малко 2 месеца преди настоящите изследвания.

Серумните нива на GH се определяха чрез имунорадиометричен метод, като се изпол-

зваха търговски набори реактиви ("Sorin") при стриктно спазване на съответните инструкции на производителя.

За контроли се отзоваха доброволно 15 практически здрави жени с редовен менструален цикъл на възраст от 18 до 30 години с нормално тегло $59,23 \pm 6,15$ kg при ръст $165,31 \pm 6,79$ cm, индекс на телесната маса $21,82 \pm 1,33$ kg/m² и редовен менструален цикъл.

При статистическата обработка на получените резултати са използвани вариационен анализ (t-критерият на Student Fisher), корелационен анализ и трапецоиден метод за изчисляване на площта под кривата след стимулация. Както е прието в медицинските изследвания, за уровен на значимост се считаше $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Базалните стойности на GH ($12,31 \pm 16,49$ mIU/l) се оказаха сигнификантно по-високи при болните с нервна анорексия в сравнение с тези при здравите ($4,91 \pm 3,24$ mIU/l, $p < 0,05$), като при 54% от тях бяха над 5 mIU/l. При анорексиите се установи и положителна корелационна зависимост между изходното ниво на GH и процента на загуба на тегло ($r = +0,352$, $p < 0,05$) и с нивата на кръвната захар на гладно ($r = +0,790$, $p < 0,001$), а също така и отрицателна корелация с BMI ($r = -0,305$, $p < 0,05$). Не се намери зависимост между серумната концентрация на GH и теглото на болните, от една страна, давността на заболяването и инсулинемията, от друга. Денонощният ритъм на секрецията на GH при болните се оказа запазен, като сутрин в 8 часа нивото бе $7,1 \pm 2,29$ mIU/l, а в 24 часа - $12,02 \pm 10,46$ mIU/l.

При провеждането на супресионния ОГТТ се установи първоначално потискане на GH с най-ниски стойности на 60-ата минута, след което се отбеляза парадоксално повишение на 120-ата и 180-ата минута (фиг. 1).

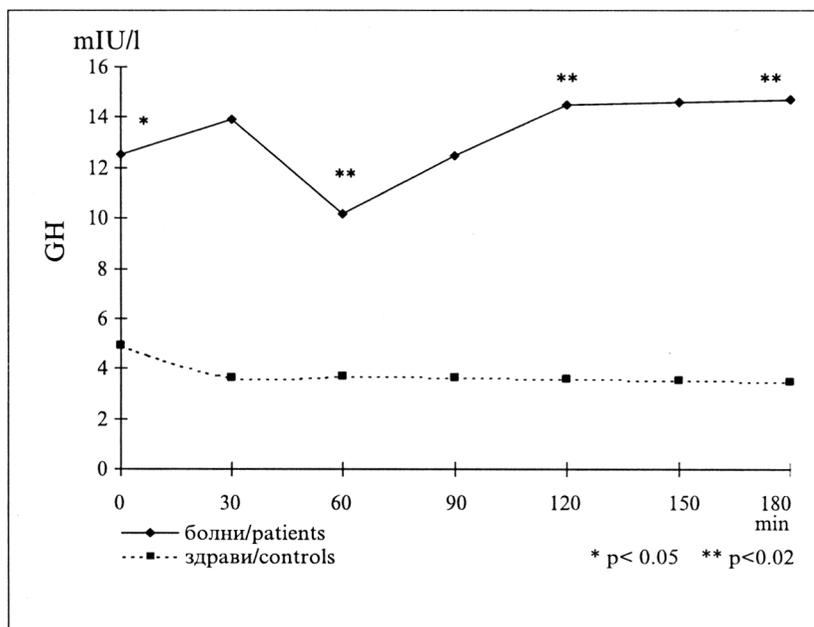
За разлика от здравите при теста с TRH анорексиите показаха добре изразена реакция на GH, която се оказа и сигнификантно по-висока на 30-ата, 60-ата и 90-ата минута (фиг. 2). Площта под кривата при болните с нервна анорексия ($18,51 \pm 18,59$ mIU/l/min) бе също значимо по-голяма в сравнение с тази при здравите ($5,32 \pm 4,43$ mIU/l/min, $p < 0,02$). По отношение

на Δmax (болни - $19,62 \pm 22,92$ mIU/l, и здрави - $7,70 \pm 12,27$ mIU/l) и $\% \Delta\text{max}$ (болни - $632,83 \pm 1254,07\%$, и здрави - $202,08 \pm 251,18\%$) не се установи значима разлика.

Между стойностите на площта под кривата, от една страна, и процентът на загуба на тегло, давността на заболяването и стойностите на кръвната захар, от друга, при болните не се намери корелационна зависимост. Такава имаше само по отношение на инсулиемията ($r = 0,895$, $p < 0,01$). Δmax и $\% \Delta\text{max}$ не показаха корелационна връзка с нито един от показателите - тегло, процент на загуба на тегло, давност на заболяването, кръвна захар и инсулиемия.

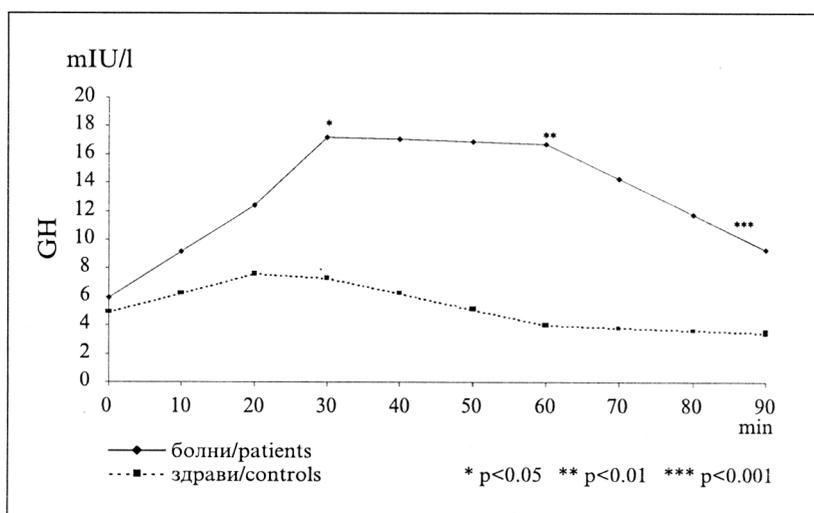
При теста с метоклопрамид при болните се отбеляза понижаване на GH след 60-ата минута (фиг. 3).

Изходните стойности на кръвната захар при болните с нервна анорексия ($3,52 \pm 1,11$ mmol/l) се оказваха сигнификантно по-ниски в сравнение със здравите ($4,27 \pm 0,77$ mmol/l, $p < 0,02$). След ОГТТ стойностите на кръвната захар останаха сигнификантно по-ниски до 60-ата минута в сравнение със здравите. Площта под кривата при болните също е значимо по-малка ($4,59 \pm 1,09$ mmol/l/min), отколкото при контролите ($5,5 \pm 0,8$ mmol/l/min, $p < 0,01$) (фиг. 4). Базалните нива на инсулина бяха сигнификантно по-ниски при болните ($10,81 \pm 4,01$ mIU/l) в сравнение с контролите ($17,47 \pm 7,72$ mIU/l, $p < 0,05$).



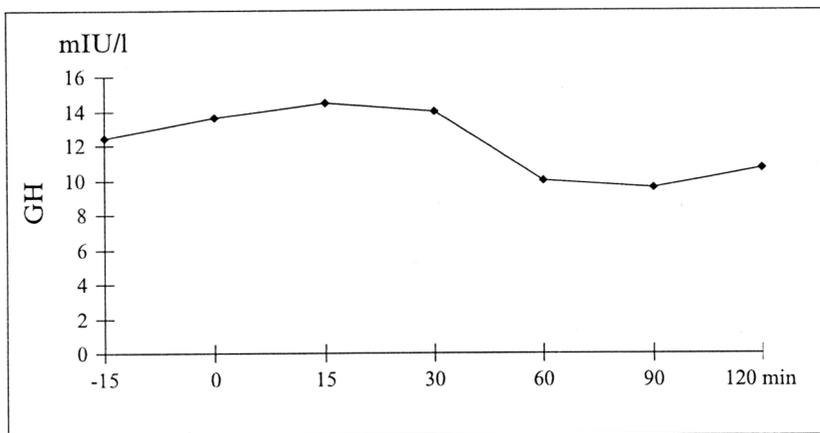
Фиг. 1. Нива на растежния хормон по време на орален глюкозотолерансен тест при жени с нервна анорексия и контролна група

Fig. 1. Growth hormone levels during an oral glucose tolerance test in women with anorexia nervosa and in controls



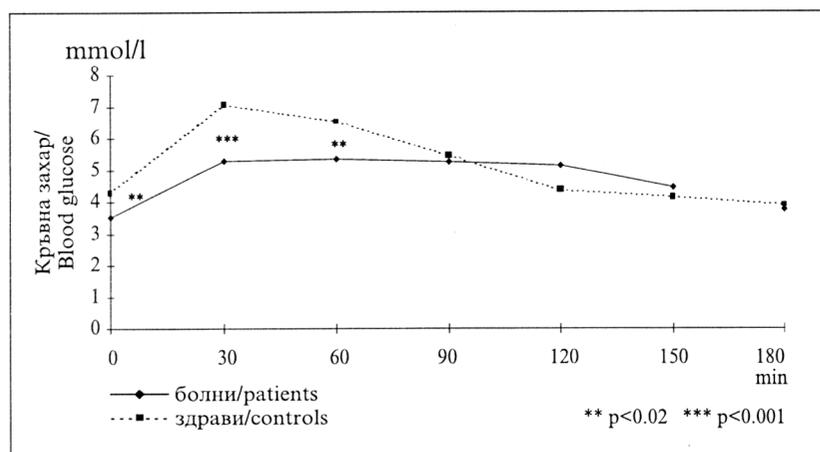
Фиг. 2. Нива на растежния хормон след 200 µg TRH при жени с нервна анорексия и контролна група

Fig. 2. Growth hormone levels after 200 µg TRH in women with anorexia nervosa and in controls



Фиг. 3. Нива на растежния хормон след metoclopramide 10 mg 10 ml i.v. при жени с нервна анорексия

Fig. 3. Growth hormone levels during metoclopramide 10 mg 10 ml i.v. in women with anorexia nervosa



Фиг. 4. Нива на кръвната захар по време на ОГТТ при жени с нервна анорексия и здрави лица

Fig. 4. Blood glucose levels during an oral glucose tolerance test in women with anorexia nervosa and in controls

ОБСЪЖДАНЕ

Установените от нас повишени базални стойности на GH при болните с нервна анорексия са в съзвучие с резултатите от някои други проучвания (2, 12). За разлика от тях ние установихме линейна зависимост между тези стойности и процента на загуба на тегло, а също така и с BMI, което показва, че намалението на теглото има връзка с повишението на GH.

Най-общо GH като контраинсуларен хормон се повишава по време на хипогликемия и намалява при приемане на глюкоза. Поради това се смята, че относителното намаление на кръвната захар при гладуване би могло да допринесе за повишението на

GH. Сигнификантно по-ниските нива на кръвната захар на гладно при нашите болни и положителната корелационна връзка между тях и стойностите на GH подкрепят това становище. Изглежда повишаването на GH е предпазна мярка спрямо хипогликемията, която може да заплаши живота на болните. Още повече че нивата на инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) при такива болни са понижени (8, 11, 12), а липолитичното действие на GH, за разлика от влиянието му върху растежа и протеиновия синтез, не зависи от соматомединовото образуване.

Ето защо повишеното ниво на GH би могло да бъде свързано и с ниските нива на IGF-1, който чрез отрицателната обратна връзка регулира посредством соматостатина секрецията на GH на хипофизарно и хипоталамично ниво (11, 12). Съществуват и известни доказателства за стимулаторния ефект на невротрансмитерите допамин, норепинефрин и серотонин върху секрецията на GH. Въздействието им се осъществява най-вероятно чрез повлияване секрецията на освобождаващия хормон на растежния хормон (GHRH) (12). Възможно е и някои други фактори като стреса и изчерпването на енергийните депа да допринасят за повишената секреция на GH по време на гладуване (16).

След прилагането на ОГТТ е наблюдавано потискане на GH (4). Някои други автори (3, 14), както и ние, са установили парадоксални повишения на GH. Не е ясно дали

покачването на GH е свързано с периферни или централни нарушения. Нашите, а и проучванията на други изследователи (3, 14) подсказват, че регулацията на енергийните източници по време на гладуване при нервна анорексия зависи главно от промените в инсулиновата или соматотропна секреция. Ролята на глюкагона изглежда не е съществена, тъй като неговата секреция (базална и стимулирана) не се различава от тази при здравите (3). Повишението на GH и понижението на инсулина вероятно са израз на адаптивния механизъм да се поддържа по време на гладуване нормално плазмено ниво на глюкозата и нуждите да се удовлетворят от липидни субстрати, докато наличните белтъци се запазват. При болните с нервна анорексия трайната хипоинсулинемия може да допринесе за повишаването на GH. От друга страна, пониженият инсулин и увеличението на GH у гладуващите болни вероятно пренастройва обмяната така, че да се използват мастите за горивен материал (3). И на трето място GH и инсулинът не са антагонисти във всички действия. Те са синергисти по отношение на анаболните си действия като протеиновия синтез. Не е изключено обаче хипоталамусът и хранителните центрове да отговарят абнормно на промените на глюкозата в кръвта и в такъв случай парадоксалното повишение на GH при ОГТТ може да се разглежда като мярка на хипоталамичния отговор по време на гладуване.

При изследваните от нас болни се установи, че след TRH се наблюдава добре изразена реакция на GH, като площта под кривата е сигнификантно по-голяма от тази при здравите, но Δmax и $\% \Delta\text{max}$ при болните и здравите не се раз-

личават. Това показва, че функционалният капацитет на соматотрофите е запазен. След прилагане на GHRH е наблюдаван нормален отговор на GH при анорексиите (6, 12). Това също подкрепя нашето становище, че хипофизата е интактна.

От гледна точка на факта, че при нервна анорексия нарушенията в секрецията на GH по време на функционалните тестове са подобни на тези, наблюдавани при акромегалия, където има повишена допаминергична активност, може да се предположи, че допаминът играе важна роля в патогенезата на нервната анорексия. Още повече че след въвеждането на D_2 рецепторен блокер (метоклопрамид) секрецията на GH при нашите болни се понижи. Поради ниските нива на IGF-1 при такива болни не се наблюдават акромегалични белези.

Намерените отклонения в секрецията на GH биха могли да се свържат както с централни, така и с периферни нарушения. С оглед поддържане на гликемията на нормално ниво поради липса на субстрат от хранителен внос се налага по-усилена липолиза с оглед използването ѝ като енергиен източник и това води до увеличено отделяне на GH. От друга страна, парадоксалното повишение след ОГТТ и понижението на GH след прилагане на D_2 антагонист говорят за нарушение в хипоталамуса и най-вече за повишена допаминергична активност в него.

От тези данни може да се направи **заключение**, че нарушенията в секрецията на GH зависят както от промени в невротрансмитерите в хипоталамуса, така и от отклонения в периферията като приспособителна реакция срещу хипогликемията.

КНИГОПИС/ REFERENCES

1. American Psychiatric Association. DSM - IV draft criteria 3 (1) 93 task force of DSM - IV. Washington, D. C.: American Psychiatric Association, 1993.
2. Bhanji, S. D. Mattingly (eds). Medical aspects of anorexia nervosa. Butterworth & Co, London, Boston, Singapore etc. 1988, 140.
3. Blickle, J. F., P. Reville, F. Stephan, P. Meyer, C. Demangeat, R. Sapin. The role of insulin, glucagon and growth hormone in the regulation of plasma glucose and free fatty acid levels in anorexia nervosa. *Horm Metabol Res*, 16, 1984, 336-340.
4. Casper, R. C., L. Frohman. Delayed TSH release in anorexia nervosa following injection of thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Psychoneuroendocrinology*, 7, 1982, 59-68.
5. Cousins, D. R., H. Gwirtsman, L. M. S. Carlsson, M. Lesem, G. B. Cutler. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1992, 3, 762-767.
6. De Marinis, L., G. Folli, C. D'Amico, A. Mancini, P. Sambo, A. Tofani, A. Oradei, A. Barbarino. Differential effects of feeding on the ultradian variation of the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 66, 1988, 3, 598-604.
7. Fichter, M. M., K. M. Pirke, F. Holsboer. Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental study in healthy starving subjects. *Psychiatry Res*, 17, 1986, 61-72.
8. Grinspoon S., K. Miller, D. Herzog, D. Clemmons, A. Klibanski. Effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-1 and estrogen administration on IGF-1, IGF binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in anorexia nervosa: a randomised-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 3, 1142-1149.
9. Herzog, D. B., P. M. Copeland. Eating disorders. *New Engl J Med*, 313, 1985, 195-203.
10. Lanfranco, F., L. Gianotti, S. Destefanis, E. Arvat, E. Ghigo, F. Camanni. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Minerva Endocrinol*, 28, 2003, 2, 169-180.
11. Lindberg, N., M. Virkkunen, P. Tani, B. Appelberg, R. Rimon, T. Porkka-Heiskanen. Growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis, leptin and sleep in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*, 47, 2003, 2, 78-85.
12. Pincelli, A. I., A. E. Rigamonti, M. Scacchi, S. G., Cella, M. Cappa, F. Cavagnini, E. E. Muller. Somatostatin infusion withdrawal: studies in the acute and recovery phase of anorexia nervosa, and in obesity. *Eur J Endocrinol*, 148, 2003, 2, 237-243.
13. Raghuramulu, N., K. S. Jaya Rao. Growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab*, 38, 1974, 2, 176-180.
14. Tamai, H., K. Kiyohara, T. Mukuta, N. Kobayashi, G. Komaki, T. Nakagawa, L. F. Kumagai, T. T. Aoki. Responses of growth hormone and cortisol to intravenous glucose loading test in patients with anorexia nervosa. *Metabolism*, 40, 1991, 1, 31-34.
15. Tamai, H., N. Kobayashi, S. Fukata, Y. Hirota, S. Matsubayashi, T. Nakagawa, M. C. Okimura, R. M. Walter, L. F. Kumagai. Paradoxical responses of plasma cortisol, adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to thyrotropin-releasing hormone and luteinizing-hormone-releasing hormone in anorexia nervosa patients. *Psychother Psychosom*, 46, 1986, 3, 147-151.
16. Valcavi, R., M. Zini, I. Portioli. Triiodothyronine administration reduces serum growth hormone levels and growth hormone responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 15, 1990, 4, 287-295.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Анелия Томова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. Дамян Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Anelia Tomova, MD, PhD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, Damian Gruev Str, 1303 Sofia, Bulgaria

Обем на щитовидната жлеза и йодурия при подрасстващи на възраст 11-15 години от София

М. Боянов, Н. Темелкова, П. Попиванов,
Л. Иванова*, И. Стоева**, Вл. Христов

*Клиника по ендокринология, Клиника по вътрешни болести, МБАЛ „Александровска”,
*Лаборатория "Хранене", Национален център по хигиена, медицинска екология и хранене,
**Лаборатория "Неонатален скрининг", СБАМД "Княгиня Евдокия",
Медицински университет, София*

Thyroid Volume and Urinary Iodine Excretion in Adolescents Aged 11-15 Years from Sofia

M. Boyanov, N. Temelkova, P. Popivanov,
L. Ivanova*, I. Stoeva**, V. Christov

*Endocrinology Clinic, Internal Department, MHAТ "Alexandrovskа",
*Nutrition Laboratory, National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition,
**Laboratory for Neonatal Screening, Pediatrics Hospital, Medical University, Sofia*

Резюме

Целта на проучването бе да се измерят щитовидният обем и йодурията при подрасстващи от Софийския регион. Участваха 212 здрави ученици (86 момчета и 126 момичета) на възраст 11-15 години. Сне се анамнеза, извърши се преглед (антропометрични величини), палпация и ехография на тиреоидеята (апарат Fukuda Denshi 4500 F). Йодурията се определи количествено в $\mu\text{g/l}$ по метода на Dunn et al. от сутрешна урина. При 69 участници се взе капилярна кръв за изследване на ТСХ (имунофлуоресценция с Delfia). За възрастта от 11 до 15 години при момчетата

Abstract

The aim of this study was to assess the thyroid volume and iodine excretion in adolescents. 212 healthy adolescents (86 boys and 126 girls) aged 11-15 years were enrolled. They underwent a medical interview, anthropometric measurements as well as palpation and sonography of the thyroid (a Fukuda Denshi 4500 F device). Iodine excretion was measured from morning urine samples in $\mu\text{g/l}$ after the method by Dunn et al. In 69 participants capillary blood samples were used for TSH determination (Delfia, immunofluorescence). In boys between 11 and 15 years thyroid volume increased from

средният тиреоиден обем нараства от $5,35 \pm 1,11$ на $8,52 \pm 3,32$ ml, а при момчетата - от $5,95 \pm 1,70$ на $7,53 \pm 1,92$ ml. Десният лоб бе средно с до 1 ml по-голям. Палпаторно лекостепенно увеличение на щитовидната жлеза (I степен по СЗО) се установи при 4 момчета (4,65%) и 6 момичета (4,76%). Йодурията надвишаваше 100 $\mu\text{g/l}$ при 2/3 от участниците и нямаше случай на тежък йоден дефицит. Медианите на йодурията бяха 114 $\mu\text{g/l}$ при момчетата и 142 $\mu\text{g/l}$ при момичетата. Всички участници бяха еутиреоидни. Средните стойности на ТСХ при момчетата бяха $1,52 \pm 0,23$ IU/l, а при момичетата - $1,50 \pm 0,18$ IU/l. Нашето проучване потвърждава липсата на гушавост и йоден дефицит в условията на йодна профилактика в район, считан за такъв с лека ендемия. Потвърждава се ефективността на йодната профилактика и се подкрепя нуждата от последователното и повсеместното ѝ прилагане.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоиден обем, йодурия, ученици, София.

$5,35 \pm 1,11$ to $8,52 \pm 3,32$ ml, and in girls - from $5,95 \pm 1,70$ to $7,53 \pm 1,92$ ml. The right lobe was generally larger by up to 1 ml. Palpation revealed low-grade goiter (I grade - WHO) in 4 boys (4,65%) and 6 girls (4,76%). Iodine excretion exceeded 100 $\mu\text{g/l}$ in two thirds of all participants and no severe iodine depletion was found. The median iodine excretion was 114 $\mu\text{g/l}$ in boys and 142 $\mu\text{g/l}$ in girls. All participants were euthyroid. Mean TSH values were $1,52 \pm 0,23$ IU/l in boys and $1,50 \pm 0,18$ IU/l in girls. Our study confirms the lack of endemic goiter and iodine deficiency under iodine supplementation in an area previously thought to be mildly iodine-deficient. The efficiency of iodine supplementation is evident and it should be consequently implemented.

KEY WORDS: thyroid volume, iodine excretion, pupils, Sofia.

Световната здравна организация (СЗО) определя йод-дефицитните заболявания (ЙДЗ), като група болести и нарушения в развитието, които са обусловени от намален прием на йод, имат ендемичен характер и могат да бъдат предотвратени чрез адекватен и системен йоден прием (3, 6). Понастоящем ЙДЗ са световен медико-социален проблем. По данни на СЗО за 1994 г. над 1,5 млрд. души по света живеят в региони с ниско съдържание на йод (6). Най-рискови са децата до 14-годишна възраст, при които болестността може да надмине 30% (7).

България е част от Балканския ендемичен район. Една трета от територията на страната представлява планински и полупланински райони, които са йод-дефицитни (3, 5). След въвеждането на йодна профилактика през 1974 г. болестността е спаднала до 12% за ендемична гуша и до липса на новорегистрирани случаи на

кретенизъм (4). Последвалите несистемно провеждане и контрол на йодната профилактика водят до влошени параметри на ендемичната гушавост в България през 1993 г. (5). В последните 2 години отново се обръща повишено внимание на йодната суплементация под формата на йодирана сол и профилактика с антиструмин по училищата.

Точните критерии за оценка на ендемията от ЙДЗ са разработени от СЗО и Международния комитет за контрол на ЙДЗ (ICCID) през 1992 г., като след това са публикувани норми и допълнения (11, 26). Ехографският критерий е наличие на щитовидни обеми над 97-ия перцентил от нормата за здрави деца при над 5% от изследваните деца (22, 23, 27). Тежестта на ендемията се определя по два основни критерия: болестността от гуша и средната стойност или медианата на йодурията при децата от 6- до 10-го-

дишна възраст.

Ехографското измерване на обемите на щитовидната жлеза (тиреоидна волуметрия) е верифицирана върху анатомичен материал (17) и се ползва широко за целите на клинично-епидемиологичните проучвания (15, 16, 18, 19, 21). Разработени са референтни стойности за обемите на щитовидната жлеза според пола, възрастта и някои антропометрични показатели като телесната повърхност и теглото (19, 22, 26). Резултатите от епидемиологичните проучвания в различните страни обаче твърде много се различават (14, 15, 19, 22, 26). Въпреки това се смята, че тиреоидният обем не се влияе съществено от расови, още по-малко етнически фактори. Като база на сравнителни мултицентрови проучвания СЗО е разработила и приела общовалидни международни стандарти (23, 27). Възрастовата група 7-10 години се разглежда като еталон при децата. Тези факти обаче не отменят нуждата от собствени проучвания върху обемите на щитовидната жлеза при деца и подрастващи по отделни региони и страни.

В сериозните проучвания ехографската волуметрия на щитовидната жлеза се съчетава с изследване на йодурията (8, 9, 16, 18). Обемът на щитовидната жлеза, определен палпаторно или ехографски, не отразява в динамика актуалния йоден прием. Критерият йодурия и днес остава най-подходящият показател за наличието на йоден недостиг в даден момент (24, 25). Уринната йодна екскреция, определена като медиана за представителни групи от изследваната популация, е основен критерий за оценка и мониторинг на ЙДЗ. Въведени са норми на СЗО, като е изследвана и вариабилността на йодурията в различни ситуации. Епидемиологични проучвания в близки до нас страни са показали тревожно състояние на проблема (21).

Палпацията остава като критерий за определяне на гушавост при масови епидемиологични проучвания въпреки липсата на достатъчна точност и възпроизводимост при оценка на актуалния размер на жлезата.

През последните 5 години у нас са проведени няколко епидемиологични проучвания от национален и регионален мащаб (1, 2, 4). Те са включили палпаторно и ехографско изследване на щитовидната жлеза (волуметрия). Определе-

на е йодната екскреция при ученици на 7- до 10-годишна възраст в София.

Цел на настоящата работа бе да се изследват йодурията, тиреоидните обеми и функция при подрастващи в Софийския регион на възраст 11-15 години.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването участваха общо 212 ученици на възраст от 11 до 15 години от 90 СОУ с преподаване на мениджмънт в София. Проучването беше одобрено от Съвета за медицинска наука при Ректората на Медицински университет, София. Възрастовото разпределение на участниците е показано в таблица 1.

Сне се анамнеза на участниците, извърши се физикален преглед, включително оценка на половото развитие, и се осъществи палпация и ехография на щитовидната жлеза. Участниците в изследването предоставиха по 10-30 ml пряна порция сутрешна урина за изследване на йодурията. Със съгласието на пробанда за изследване на нива на ТТХ след убощдане на пръст със стерилна ланцетка се взе капка капилярна кръв върху филтърна хартия за неонатален скрининг.

Ръстът в m и телесното тегло в kg на участниците бяха измерени с биоимпедансна методика на тетраполярен анализатор Tanita TBF-215 на фирма Tanita Corporation (Япония). Индексът на телесна маса (kg/m^2) бе изчислен по стандартната формула: тегло в kg, разделено на ръста в cm на квадрат. Телесната повърхност (m^2) бе изчислена по оригиналната формула на Du Bois et al. (12): телесно тегло в kg на степен 0,425, умножено по ръста в m, повдигнат на степен 0,725, умножен по коефициент 71,84 и разделен на 10 000. Антропометричните данни на изследваните

Таблица 1. Възрастово разпределение на изследваните ученици

Table 1. Age distribution of the pupils

Възрастова група Age group	Момчета Boys	Момичета Girls
11 години/yr	12	19
12 години/yr	19	20
13 години/yr	19	16
14 години/yr	24	35
15 години/yr	12	36

Таблица 2. Антропометрични данни на изследваните ученици по възрастови групи. Дадени са средните стойности и стандартните отклонения.

Table 2. Age-stratified anthropometric data of the pupils. Mean values and standard deviations are given.

Възраст Age	Тегло/Weight kg	Ръст/Height cm	ИТМ/ВМІ kg/m ²	Телесна повърхност/ Body surface area (m ²)
Момчета/Boys				
11 години/yrс	38,6 ± 9,0	143,2 ± 7,06	18,6 ± 2,71	1,24 ± 0,16
12 години/yrс	48,3 ± 12,34	153,9 ± 8,07	20,3 ± 4,63	1,43 ± 0,18
13 години/yrс	49,1 ± 10,42	160,8 ± 9,82	18,9 ± 3,04	1,49 ± 0,18
14 години/yrс	58,4 ± 10,38	170,5 ± 6,24	20,1 ± 3,36	1,67 ± 0,13
15 години/yrс	59,2 ± 9,21	172,4 ± 5,63	19,9 ± 2,67	1,70 ± 0,14
Момичета/Girls				
11 години/yrс	40,7 ± 7,64	148,0 ± 6,23	18,5 ± 2,32	1,30 ± 0,18
12 години/yrс	46,2 ± 9,27	157,3 ± 6,21	18,6 ± 2,75	1,43 ± 0,15
13 години/yrс	52,2 ± 13,97	158,9 ± 3,99	20,6 ± 5,08	1,53 ± 0,17
14 години/yrс	52,4 ± 7,35	161,3 ± 6,02	20,1 ± 2,47	1,54 ± 0,12
15 години/yrс	58,7 ± 12,3	162,9 ± 5,63	22,1 ± 4,20	1,62 ± 0,15

ученици са обобщени в таблица 2 по възрастови групи.

Данни за фамилна обремененост от щитовидни заболявания имаше при 6 от общо 86 момчета (7,1 %) и при 13 от общо 126 момичета (10,3 %). С циклична менструация бяха общо 93 момичета (73,8 %), а останалите 33 момичета (26,8 %) не бяха достигнали менархе.

Щитовидната жлеза беше изобразена ехографски с камера Fukuda-Denshi 4500 F, като бяха оценени топографията, формата, размерите на жлезата и структурата на паренхимата. Обемът на щитовидната жлеза беше определен по формулата за ротационен елипсоид на Brunp et al., като произведението от трите измерени размера на жлезата в см (надлъжен, напречен и предно-заднен) беше умножено по коефициент 0,479 (10).

Йодурията беше изследвана в прясна порция сутрешна урина посредством високочувствителна спектрофотометрична процедура след минерализация с амониев персулфат - модификация на оригиналната методика на Dunn et al. (13). По данни на участниците в училището се извършва редовна йодна профилактика с 1 драже седмично антиструмин за период от година и половина преди началото на проучването.

Нива на ТСХ бяха изследвани при общо 69 участници (34 момчета и 35 момичета). Капката капилярна кръв бе поставена върху специална филтърна хартия и оставена да изсъхне на

стайна температура за 1 час. След това посредством екстракция и електрофореза се извлича съдържанието на филтърната хартия. Използваха се китовите Delfia за неонатален скрининг (на Perkin Elmer), като методът на измерване бе отложена във времето имунофлуоресценция тип "сандвич". Прецизността на метода по данни на производителя е, както следва: intra-assay - 4,5-8,0 % грешка, inter-assay 4,7-8,3 % грешка.

Статистически анализ. Използван бе статистическият пакет StatSoft for WINDOWS, версия 4.3. Отделните биологични величини бяха изследвани за нормалност и хомогенност на разпределението, а след това бе извършен дисперсионен анализ. В редица случаи се определяше и медианата. Изследвано беше честотното разпределение на отделните фактори (frequency tables) и се приложи ANOVA с коефициентите на Bonferroni: В случаите на сравнение на две величини се приложиха Т-тестове. За ниво на статистическа значимост се прие $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Измерените ехографски обеми на щитовидните жлези при момчетата и момичетата са обобщени в таблица 3 по възрастови групи. Най-голяма беше промяната в обемите между 14- и 15-годишна възраст. Като цяло десният дял на щитовидната жлеза беше малко по-голям от левия, без разликите да достигат статистическа зна-

Таблица 3. Ехографски обеми на щитовидната жлеза при момчетата и момичетата по възрастови групи. Посочени са средните стойности и стандартните отклонения, а в скоби - и медианите.

Table 3. Ultrasound volumes of the thyroid in boys and girls. Mean values and standard deviations are given, as well as medians (in brackets).

Възраст Age	Момчета Boys	Момичета Girls
11 г./yrs	5,35 ± 1,11 (5,70)	5,95 ± 1,70 (6,31)
12 г./yrs	5,30 ± 1,93 (4,70) ^b	6,59 ± 2,68 (6,23) ^a
13 г./yrs	6,34 ± 1,71 (6,17) ^a	6,52 ± 1,66 (6,40)
14 г./yrs	6,89 ± 2,06 (6,46)	6,99 ± 1,77 (6,66) ^a
15 г./yrs	8,52 ± 3,32 (7,56) ^{a,b}	7,53 ± 1,92 (7,32) ^a

^a при $p < 0,05$ в сравнение с предходната възрастова група / when $p < 0,05$ compared to the previous age group

^b при $p < 0,05$ в сравнение със същата възрастова група от другия пол / when $p < 0,05$ compared to the same age group different sex.

чимост. При момичетата средният обем на десния дял в цялата група бе $3,57 \pm 1,15$ ml, а на левия дял - $3,25 \pm 1,03$ ml. При момчетата съответните средни обеми бяха $3,39 \pm 1,40$ ml за десния лоб и $3,08 \pm 1,03$ ml - за левия лоб.

Стойността на 97-ия перцентил на щитовидния обем (горна граница на нормата по СЗО) при участниците е показана в таблица 4. Данните за наличие на ехографски определени обеми над тези стойности показваха сравнително голяма хетерогенност и дисперсия в различните възрастови групи.

Палпаторно лекостепенно увеличение на щитовидната жлеза (I степен по СЗО) се устано-

ви при 4 момчета (4,65 %) и 6 момичета (4,76 %). То съвпаднаше с ехографски измерения обем на жлезата над 97-ия перцентил при 3 момчета и 3 момичета. Поради малкия обем на данните и ниската степен на статистическа свобода не беше изчислявана корелацията между палпаторните и ехографските данни за гушавост.

Формации в щитовидната жлеза се видяха при общо 6 участници, като в един от случаите се касаеше най-вероятно за аденом на щитовидната жлеза. При други 14 участници се откриха лекостепенни локализиран нехомогенности в ехоструктурата на паренхимата на щитовидната жлеза.

Нивата на ТСХ бяха нормални при всички изследвани участници. При момчетата средната измерена стойност бе $1,52 \pm 0,23$ IU/l, а при момичетата - $1,50 \pm 0,18$ IU/l.

Йодурията показва дясно-изтеглено разпределение (фиг. 1). Това разпределение наложи да се ползват методите на честотните таблици и да се предпочете описанието с помощта на медианата. Медианите на йодурията по възрастови групи са показани в таблица 5. Медианата на йодурията при момчетата бе $114 \mu\text{g/l}$ (при средна стойност $129,4$), а при момичетата - $142 \mu\text{g/l}$ (при средна стойност $141,2$).

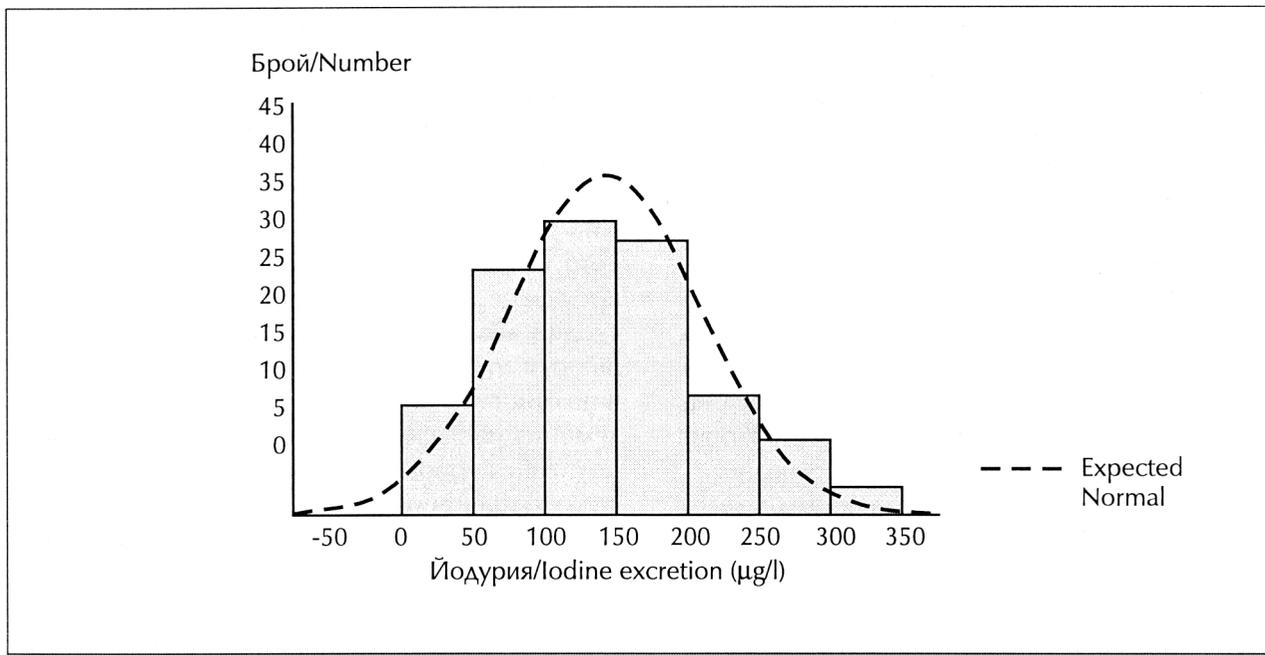
Йодурията бе под $50 \mu\text{g/l}$ при 6 момчета (7,14 %) и при 25 от тях (29,8 %) тя бе между 50 и $100 \mu\text{g/l}$. При момичетата тя бе под $50 \mu\text{g/l}$ при 12 участнички (10 %), а между 50 и $100 \mu\text{g/l}$ - при 27 участнички (21,8 %). С други думи над $2/3$ от участниците имаха йодурия над $100 \mu\text{g/l}$. Нито един участник нямаше йодурия под $10 \mu\text{g/l}$.

Таблица 4. 97-и перцентил на ехографските обеми на щитовидната жлеза при момчетата и момичетата по възрастови групи и брой участници с обеми над тази стойност (% гушавост по СЗО).

Table 4. Age- and sex-stratified 97-th percentile of ultrasound thyroid volumes and number of participants above this value (% goiters - WHO).

Възрастова група/ Age group	Момчета/Boys 97-и перцентил/ percentile	Гушавост/Goiter*	Момичета/Girls 97-и перцентил/ percentile	Гушавост/ Goiter*
11 години/yrs	7,57	2/12 = 16,6%	9,35	-
12 години/yrs	9,16	1/19 = 5,2%	11,95	1/20 = 5%
13 години/yrs	9,76	1/19 = 5,2%	9,84	-
14 години/yrs	11,01	1/24 = 4,2%	10,53	1/35 = 2,8%
15 години/yrs	15,16	-	11,37	-

*участници, при които тиреоидният обем надхвърля 97-ия перцентил / values above the 97-th percentile



Фиг. 1. Разпределение на йодурията при момичетата
Fig. 1. Urinary iodine excretion distribution in girls

Таблица 5. Медиани на йодурията по възрастови групи
Table 5. Age-stratified medians of iodine excretion

Възраст Age	Момчета Boys	Момичета Girls
11 години/yr	170,5	151,0
12 години/yr	103,0	144,0
13 години/yr	80,0	95,0
14 години/yr	146,0	144,0
15 години/yr	271,5	113,5

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите данни за средните обеми на щитовидната жлеза са сходни с тези, публикувани от швейцарски автори, и са малко по-ниски от данните за немски деца (15, 18, 19). При това нашите данни се отличават твърде малко от предложените от СЗО нормативи (11, 23). Независимо от факта, че всяка популация има своята специфика на щитовидния обем, дължаща се на различните фактори, които въздействат при формирането му, в скорошно проучване се установява, че намерените в различни проучвания разлики между тиреоидните обеми на различни детски популации се дължат отчасти и на ползваните

методики на изследване (27). Ето защо СЗО препоръчва ползването на разработените общовалидни международни стандарти. При това възрастовата група 7-10 години се предлага като еталон. Във възрастта 11-15 години индивидуалните вариации в протичането на пубертета и тласъкът в растежа при двата пола е причина за известно разсейване на данните от ехографската волуметрия. Сравнително висока дисперсия на данните за щитовидните обеми е налице и в нашите резултати. Потвърждава се находката от измервания при възрастни лица, че десният дял на щитовидната жлеза обикновено е малко по-голям от левия. Средните обеми на щитовидната жлеза бяха сходни при момичета и момчета от една и съща възрастова група, като бе налице тенденция при 15-годишните да е по-голяма щитовидната жлеза на момчетата. Това обясняваме с поголемия обем на тялото им (и телесна повърхност).

По отношение на степента на гушавост, съобразно определението на СЗО, такава може да се приеме само в някои от групите при момчетата. При това тя е нискостепенна и би трябвало да се отчита и сравнително ниският брой участници, въз основа на които са изградени дан-

ните за 97-ия перцентил, съответно голямата дисперсия на резултатите.

Резултатите от изследването на йодурията посочват, че сред изследваната от нас група няма йоден дефицит в момента. Това подчертава добрия резултат от провежданата профилактика от училищните власти, както и от йодирането на някои храни (сол). Добрият ефект на йодната профилактика върху гушавостта е отчитан и в други европейски страни (16, 18). Необходимо е обаче да се проведе подобно проучване и в район на тежък йоден дефицит при липса на каквато и да е профилактика. Това би могло да разшири обсега и на настоящото проучване.

У нас по проблема ЙДЗ в последните 10 години са работили няколко екипа. Б. Лозанов и сътр. (4) оценяват ранните ефекти на адекватната йодна суплементация върху показателите на йодния дефицит в Смолянския ендемичен район. В рамките на това проучване са били изследвани 314 ученици, при 67% от които се установява нормална йодурия. Ехографски измерени обеми на щитовидната жлеза над 97-ия перцентил те намират в 16,6-26,6% от случаите. Подобно по дизайн проучване върху 180 бременни жени са провели М. Петрова и сътр. (8).

Масщабно проучване върху йодната екскреция, проведено у нас през миналото десетилетие, обнови йодната карта на България и потвърди ролята на йодурията като ефикасно средство за мониториране на йодната профилактика (1).

Резултатите от нашето изследване могат да се разглеждат като естествено продължение

на проведено по-рано проучване върху обема на щитовидната жлеза и йодната екскреция при ученици от София на възраст 7-10 години (2). То включва оглед и палпация на 600 деца, а ехографска волуметрия и йодурия се измерват при 298 от тях. Резултатите относно гушавостта и йодната екскреция са сходни с нашите. Съчетаването на резултатите от нашето и споменатото проучване е възможно, тъй като са използвани сходни дизайн и методики, но в различни възрастови групи. Все пак е необходимо да се отчита относително късният ефект на йодната суплементация върху обема на жлезата след предшестващ период на йодна недостатъчност при част от популацията.

В заключение, благоприятното въздействие на правилно провежданата йодна суплементация е неоспоримо. Налице е нужда от актуално епидемиологично проучване в по-отдалечени и по-малко проучени райони на страната, което да стане типологично за сходните му региони. То би могло да се превърне в основа за бъдещи широкомащабни епидемиологични проучвания, както и в терен за активна интервенция и намеса за ликвидиране на проблема ЙДЗ.

Благодарности/Acknowledgments

Настоящата разработка беше подкрепена финансово от Научния медицински съвет на Медицински университет, София - Договор № 39 от 17.09.2001/ Проект № 073 за 2001 г.

Бихме желали да благодарим на м.с. Тони Георгиева за оказаното съдействие.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Иванова, Л., Б. Лозанов, Р. Иванова, Б. Василева, С. Хубавешки. Йодурията - средство за мониториране ефективността на йодната профилактика. VII национален симпозиум "Акад. Иван Пенчев". *Ендокринология*, 6, 2001, 3, 11.

2. Ковачева, Р., Р. Иванова, Л. Иванова, Б. Лозанов, Б. Василева, А. Куртев, К. Казакова, Е. Стефанова, Д. Илиев, М. Вуков. Обем на щитовидната жлеза и йодна екскреция при ученици от град София в условията на системна йодна профилактика. VII национален симпозиум "Акад. Иван Пенчев". *Ендокринология*, 6, 2001, 3, 10-11.

3. Лозанов, Б. Йод-дефицитни заболявания: класификация, епидемиология, патогенеза. В: *Ендокринология* (ред. Б. Лозанов). Тилия, Акад. издателство "Проф. М. Дринов", София, 2000, 303-313.

4. Лозанов, Б., С. Хубавешки, Р. Ковачева, Р. Иванова, Л. Иванова, Г. Кирилов, Е. Апостолова. Ранни ефекти на адекватната йодна суплементация върху показателите на йодния дефицит в Смолянския ендемичен район. *Ендокринология*, 1, 1996, 2, 39-46.

5. Лозанов, Б., С. Хубавешки, Т. Стайков и др. Съвременни проблеми на ендемичната гуша в България, *Съвременна медицина*, 13, 1993, 8, 16-20.

6. Лозанов, Б. Йоддефицитни заболявания. Българска терапевтична школа, София, 1993.

7. Пенчев, Ив. Ендемичната гушавост в България (монография). Медицина и физкултура, София, 1961, 1-20.
8. Петрова, М., Л. Коева, П. Чанкова. Йоден статус и щитовиден обем на бременни от черноморския регион. *Ендокринология*, 5, 2000, 2, 39-46.
9. Aghini-Lombardi, F., L. Antonangeli, A. Pinchera, F. Leoli, T. Rago, A. M. Bartolomei, P. Vitti. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 1136-1139.
10. Brunn, J., U. Block, J. Ruf, I. Bos, W. P. Kunze, P. C. Scriba. Volumetrie der Schilddrüse mittels Real-time-Sonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1981, 106, 1338-1340.
11. Delange, F., G. Benker, Ph. Caron, O. Eber, W. Ott, F. Peter et al. Thyroid volume and urinary iodine in European school children: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Europ J Endocrinol*, 1997, 136, 180-187.
12. Du Bois, D., E. F. Du Bois. Clinical calorimetry: a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Internal Med*, 1916, 17, 863.
13. Dunn, J. T., H. E. Crutchfield, R. Gutekunst, A. D. Dunn. Two simple methods for measuring iodine in urine. *The Thyroid*, 1993, 3, 119-123.
14. Foo, I. C., A. Zulqiqar, M. Nafikudin, M. T. Fadzil, A. S. A. Asmah. Local versus WHO/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Europ J Endocrinol*, 1999, 140, 491-497.
15. Hess, S. Y., M. B. Zimmermann. Thyroid volume in a national sample of iodine-sufficient Swiss school children: comparison with the World Health Organization/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders normative thyroid volume criteria. *Europ J Endocrinol*, 2000, 142, 599-603.
16. Langer, P., M. Tatjakova, J. Podoba, L. Kostoblov, R. Gutekunst. Thyroid volume and urinary iodine in schoolchildren and adolescents in Slovakia after 40 years of iodine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol*, 1994, 102, 394-98.
17. Langer, P. Normal thyroid size versus goiter - post-mortem thyroid weight and ultrasonographic volumetry versus physical examination. *Endocrinol Experiment*, 23, 1989, 2, 67-76.
18. Liesenkoetter, K. P., A. Kiebler, B. Stach, H. Willgerodt, A. Groeters. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Ex. Clin Endocrinol Diab*, 1997, 105, Suppl. 4, 46-50.
19. Menken, K. U., S. Engelhardt, T. Olbricht. Schilddruesenvolumina und Jodurie bei Kindern im Alter von 2-16 Jahren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1992, 117, 1047-1051.
20. Ozgen, A., C. Erol, A. Kaya, M. N. Ozmen, D. Akata, O. Akhan. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Europ J Endocrinol*, 1999, 140, 328-331.
21. Simescu, M., M. Popa, E. Nicolaescu, R. Gutekunst. Epidemiological surveillance of iodine deficiency in Romania by urinary iodine determinations in children aged 6-16 years from 30 counties. *Endocrinologie*, 29, 1991, 3-4, 167-74.
22. Vitti, P., E. Martino, F. Aghini-Lombardi, T. Rago, L. Antonangela, D. Maccherini et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79, 600-603.
23. WHO/ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children age 6-15 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 1997, 75, 95-97.
24. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva, WHO, 1994.
25. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A Guide for programme managers. WHO, Geneva, 2001.
26. Xu, F., K. Sullivan, R. Houston, J. Zhao, W. May, G. Maberly. Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren: comparison with European schoolchildren. *Europ J Endocrinol*, 1999, 140, 498-504.
27. Zimmermann, M. B., L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. *Euro. J Endocrinol*, 2001, 144, 213-220.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
МБАЛ „Александровска“
ул. Св. Г. Софийски 1, София 1431
E-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Mihail Boyanov, MD
Endocrinology Clinic
MHAT „Alexandrovska“
1, Sv. G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

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:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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 Arabic num-

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 фамиленото име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамиленото 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.

bers 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)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



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

www.endocrinology-bg.org

Главен редактор:
Проф. Боян Лозанов
Научен секретар:
Доц. Филип Куманов
Стилов редактор: Багра Делчева
Редактор на английски:
Д-р Александър Шинков
Отговорен редактор: Румен Нинов
Първа корица и графичен дизайн:
Румен Нинов
Предпечатна подготовка: "Бетапринт"
Печат: "График - К"

Editor-in-chief: Prof. B. Lozanov
Scientific secretary:
Assoc. prof. Ph. Kumanov
Style editor: Bagra Delcheva
English editor: Alexander Shinkov, MD
Art director: Rumen Ninov
Prepress: Betaprint
Printed by: Graphic - K

Каталожен
номер 938

АБОНАМЕНТ

за списание „Ендокринология“ - 2004 г.
(том. IX, 4 книжки)

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

Цена за едногодишен абонамент - 28 лв.,

Цена за единичен брой - 7 лв.

Абонамент се извършва целогодишно

в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303, Габриела Георгиева (тел.: 02/987 41 45)
тел.: 02/987 15 53, 987 72 01

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