

ISSN 1310-8131

Том IX / Volume IX

Книжка 3 / Number 3, 2004

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, С. Захаријева,
Г. Кирилов, Л. Коева, Д. Коев,
К. Коприварова, Ив. Мендизов,
М. Протич, Вл. Христов

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Л. Дянков, Ал. Александров, М. Андреева,
Н. Овчарова, Т. Сечанов, Ив. Цилинков

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), Al. Alexandrov (Sofia),
M. Andreeva (Sofia), L. Diankov (Sofia),
N. Ovcharova (Sofia), T. Sechanov (Sofia),
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),
К. Жафиол (Монпелие),
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),
Б. Каранфилски (Скопие),
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),
М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун),
Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинкера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),
М. Серрано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

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

Списание се индексират от:
• ExtraMed (London)
• Elsevier Science (Amsterdam)
• Raymon Mulford Library (Ohio)
• Bulgarian Citation Index

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том IX, книжка 3, 2004

Съдържание

Юбилей

Академик д-р Иван Пенчев (1904-1974) 128

Обзори

Мария Янева, Сабина Захариева

Изследване на слюнчен кортизол в полунощ – алтернативен метод за диагностициране на синдрома на Кушинг..... 130

А. Маринчев, Ю. Петрова

Измерване на интима-медия дебелината на каротидната артерия в комплексната оценка на кардио-васкуларния риск 138

Оригинални статии

Б. С. Лозанов, А. Иванова, Ц. Тимчева, М. Вуков

Ликвидиране на йоддефицитните заболявания в България: резултати от националното представително проучване на йодния статус и ендемичната гуша – 2003 146

С. Захариева, Г. Ганчев, М. Орбецова, К. Калинов

Оценка на факторите, допринасящи за нормализиране на кръвното налягане след оперативно лечение при болни с първичен адостеронизъм 157

П. Каменова, Д. Коев, А. Даковска, Г. Кирилов

Характеристика на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет 163

Дискусия

Лидия Коева, Драгомир Коев

Има ли бъдеще хормонозаместителната терапия при менопауза? 171

Проф. Амос Пинес

Методични указания на Международното дружество по менопауза за хормоналното лечение на менопаузата 174

Указания за авторите 175

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43), доц. Ф. Куманов – научен секретар <http://www.medicalnet-bg.org>

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- Raymon Mulford Library (Ohio)
- Bulgarian Citation Index

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume IX, number 3, 2004

Contents

In memoriam

Academician Dr Ivan Pentchev (1904-1974) 128

Reviews

Maria Yaneva, Sabina Zacharieva

Midnight salivary cortisol – an alternative method for diagnosing Cushing's syndrome 130

A. Marinchev, J. Petrova

The carotid artery intima-media thickness of measurement in the complex cardiovascular risk assessment 138

Original articles

B. S. Lozanov, L. Ivanova, Z. Timcheva, M. Vukov

Eradication of Iodine Deficiency Disorders in Bulgaria: results of the national representative survey on the iodine status and the endemic goitre – 2003 146

S. Zaharieva, G. Ganchev, M. Orbetzova, K. Kalinov

Evaluation of the factors contributing to the blood pressure normalization after surgery of Patients with primary aldosteronism 157

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

Characteristics of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus 163

Дискусия

Prof. Lidia Koeva, Prof. Dragomir Koev

What is the future of hormonal replacement therapy in the menopause? 171

Prof. Amos Pines

International Menopause Society guidelines on hormone therapy in the menopause 174

Instructions to Authors 175

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>

Академик
г-р ИВАН ПЕНЧЕВ
Academician
Dr. IVAN PENTCHEV
1904 – 1974



Навършват се 100 години от рождението на един голям учен и родолюбив българин – Академик д-р Иван Георгиев Пенчев, основател на българската ендокринология.

Целият си творчески живот той посвети на медицинската наука и практика, на създаването на стройна система и на специализирани кадри в една основна област на здравеопазването. Днес не е възможно да се говори за българската ендокринология без да се отчете неговото фундаментално дело.

Роден във Враца на 22 ноември 1904 г., той завършва средното си образование в родния си град, проявявайки високо обществено съзнание, което преминава като основна линия през целия му съзнателен живот.

Акад. Ив. Пенчев завършва медицина в София през 1932 г., след което започва кариерата си от обикновен селски лекар до най-високите степени на университетски преподавател и учен с международна известност. Той е един от първите у нас насочил внимание и усилия към един почти неразработен дотогава клон на българската медицина – ендокринологията.

През 1951 г. професор Ив. Пенчев става един от основателите на Института за специализация и усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ), ръководител на първата Клиника и Катедра по ендокринология и болести на обмяната, прерастнала по късно в Научен институт по ендокринология, геронтология и гериатрия (НИЕГГ). Избран за член-кореспондент на

This year marks the centennial of the birth of Academician Dr. Ivan Pentchev, a prominent Bulgarian scientist, the founder of Bulgarian endocrinology as well as a great patriot and a worthy citizen of Bulgaria.

He devoted his whole life and work to the medical science and practice creating a substantial body of specialists and organizing a key area of public health. Today it is impossible to speak about Bulgarian endocrinology without recognizing his crucial contribution to its development.

Professor Dr. Ivan Pentchev was born in the town of Vratsa on November 22, 1904. He finished high school in his home town and from an early age demonstrated a deep sense of public responsibility and commitment that threaded through his whole life.

Academician Dr. Ivan Pentchev graduated from the Sofia Medical School in 1932. He started his career as a village doctor and gradually rose to the highest level of university professor and scientist of international renown. He was the first to embark on a serious study of endocrinology, a branch of medicine that was practically undeveloped in those days. In 1951 Professor Dr. Ivan Penchev became one of the founders of the Medical Institute of Graduate Study (known in Bulgarian as ISUL). He was also Head of the first Clinic and Department of Endocrinology and Metabolic Diseases which later grew into the Research Institute of Endocrinology, Gerontology and Geriatrics.

In 1962 Ivan Pentchev was elected a corresponding member and in 1967 a full member of the Bulgari-

БАН (1962) и академик (1967), той е дългогодишен Секретар на Медико-биологичното отделение на Академията и активен член на нейното ръководство. Акад. Пенчев създава и ръководи научна група за изучаване на диабета към БАН, в която са включени редица изтъкнати учени от Катедрата и сътрудници в различни близки области – имунолози, биолози, микробиолози и други. В резултат на своята дългогодишна дейност по проблемите на диабета и предиабетните състояния Акад. Ив. Пенчев получава високо международно признание и редица отличия, между които най-престижната международна награда за диабет на името на Бантинг и Бест (1964) и медалът „Пуркиние“ (1967). Удостоен е за почетен член на няколко международни и национални научни институции, като Кралското медицинско дружество в Англия, Чехословашкото научно дружество „Д-р Пуркиние“ и редица други.

Във връзка с мащабните си проучвания в областта на ендемичната гуша и тиреогенните дистрофии Акад. Ив. Пенчев е избран за експерт по неинфекциозни хронични заболявания към Световната здравна организация. Това е другият основен проблем, по който той и ръководеният от него екип от научната група по гушавостта (1954) разработват, извършвайки огромна, научна, организационна и практическа дейност. Акад. Ив. Пенчев е инициаторът на първата Национална програма за профилактика на ендемичната гушавост в България (1958), довела до рязко намаление на йоддефицитните заболявания през следващите две десетилетия. Продължена и актуализирана по-късно от неговите последователи, тя стои в основата на съвременните успехи, довели в началото на настоящия век до ликвидиране на йоддефицитните заболявания у нас.

Огромни са заслугите на Акад. Ив. Пенчев за българската медицина, за създаване на солидна база, условия и високо ерудирани научно преподавателски кадри, както и на огромен брой специалисти, осигурили развитието на ендокринологията в България през следващите десетилетия.

Акад. Ив. Пенчев е изключително благородна личност. Едно от най-характерните негови качества е голямата му любов към хората, с които работи, грижата му за тяхното непрекъснато усъвършенстване, а също за създаването на такъв психологически климат в екип, който окриля и създава оптимални условия за изява на всички.

Нека всички помним и се учим от примера на Човека, Лекаря, Учения – академик, проф. д-р Иван Пенчев и баща на българската ендокринология!

an Academy of Sciences (BAS). During that time he also served as Secretary of the Medico-Biological Department of the Academy and was involved actively in the Academy's administration. Academician Dr. Ivan Pentchev created and headed until his death a research group for the study of diabetes at the BAS. It consisted of distinguished members of the Endocrinology Department as well as experts from various fields: immunologists, biologists, microbiologists etc. Professor Pentchev's long-standing activities and impressive research achievements have been widely recognized and highly appraised. In 1964 he received the most prestigious international award for diabetes research named after Banting and Best. In 1967 he was awarded the medal "Purkyne". He was also an honorary member of a number of international and national research institutions, such as the Royal Society of Medicine in Great Britain, the Czech Research Society "Jan Purkyne" and many more.

Academician Pentchev's large-scale research projects in endemic goiter and thyrogenic dystrophies won him the position of expert in non-infectious chronic diseases at the World Health Organization. This is another important area that he and the members of the Research Group for the Study of Goiter (1954) studied and developed thoroughly by carrying out enormous research and practical activities. Ivan Penchev initiated the first nationwide program on prevention of endemic goiter in Bulgaria (1958). Its realization drastically reduced the rate of iodine-deficiency diseases in the following two decades. The program was continued and updated by his followers and it is still at the foundation of the many recent achievements that have practically done away with iodine-deficiency diseases in Bulgaria.

Academician Dr. Ivan Pentchev made a tremendous contribution to Bulgarian medicine by creating a solid scientific basis and stimulating conditions for research and training of a huge number of specialists that have guaranteed the successful development of endocrinology for decades to come.

Academician Dr. Pentchev was a person of great personal dignity and nobleness. He deeply cared for the people he worked with and wholeheartedly helped them grow as specialists and personalities. He created a highly motivating psychological ambiance for his team that stimulated them to give their best.

Let us remember and follow the example of the great man, doctor and scientist – Academician Professor Dr. Ivan Pentchev – the father of Bulgarian endocrinology.

Изследване на слюнчен кортизол в полунощ – алтернативен метод за диагностициране на синдрома на Кушинг

Мария Янева, Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински Университет – София

Midnight salivary cortisol – an alternative method for diagnosing Cushing's syndrome

Maria Yaneva, Sabina Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia

Резюме

Синдромът на Кушинг (СК) е рядко заболяване. Клиничната му картина включва неспецифични симптоми, които се срещат често в клиничната практика. Ето защо е необходимо да се разработят прецизни методики за диференциална диагноза, които да са с висока чувствителност и специфичност.

Запазеният денонощен ритъм е важен показател за интегритета на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос. Загубата на нормален циркадиален ритъм е основна характеристика на СК.

Концентрацията на кортизол в слюнка е надежден индикатор за нивата на плазмения свободен кортизол, т.е. на биоактивния кортизол. Измерването на слюнчения кортизол става посредством неинвазивна, нестресираща и сравнително евтина методика, успешно прило-

Abstract

Cushing's syndrome (CS) is a rare disease. It has non-specific clinical symptoms, which are often seen in the clinical practice. Therefore, accurate methods with high sensitivity and specificity for differential diagnosis have to be developed.

The normal diurnal rhythm of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is an important characteristic of its integrity. Loss of normal circadian rhythm is the hallmark of CS.

Salivary cortisol level is a valid indicator of plasma free cortisol concentration, the bioactive cortisol. Measurement of salivary cortisol is a non-invasive, non-stressful and relatively cheap method that can be easily performed in an ambulatory setting.

Salivary cortisol measurement may have a large clinical impact: to appreciate the circadian cortisol rhythm, during dynamic tests. Lastly, clinical importance of nighttime salivary cortisol measurement for

жима и в амбулаторни условия.

Не случайно новият консенсус върху диагностиката на СК поставя този метод на изследване сред скрининговите тестове за установяване на хиперкортизолизъм. Поради изключителните удобства на метода и доброто съотношение полза/цена е възможно да се препоръча като рутинно средство на първи избор при диагностицирането на СК.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: слюнчен кортизол, синдром на Кушинг

УВОД

Синдромът на Кушинг (СК) е рядко заболяване. Клиничната му картина включва неспецифични симптоми, които се срещат често в клиничната практика (напр. абдоминален тип на затлъстяване, артериална хипертония, хирзутизъм, акне, менструални смущения, остеопороза, захарен диабет и т.н.). Ето защо е необходимо да се разработят прецизни методики за диференциална диагноза, които да са с висока чувствителност и надеждна специфичност. През годините са били прилагани различни подходи. Всички те имат своите ограничения що се отнася до диагностична точност и удобство за пациента (21,2).

Свободният кортизол в 24-часова урина е надежден показател на кортизоловия статус. Неговата диагностична стойност се е смятала за златен стандарт в диагностиката на СК (2,21,29). Все пак, този метод има своите ограничения. Той зависи от начина на събирането на урина. Освен това, в случаите на периодичен или субклиничен СК, нивата на измерения свободен кортизол може да са нормални. По тази причина, новият консенсус върху диагностиката на СК препоръчва трикратно изследване на свободен кортизол (1). Това носи диагностична точност, но създава дискомфорт за пациента, натоварва лабораторията и оскъпява изследването.

diagnosing CS has been demonstrated. It has been proved that its diagnostic value is similar to that of urinary free cortisol.

Nighttime salivary cortisol measurement has a rising popularity in the world endocrinological practice. The new consensus statement for the diagnosis of CS points this method as a screening test to establish hypercortisolism. Because of its extreme convenience and good effectiveness/price ratio it may be recommended as a routine method of first choice for seeking CS.

KEY WORDS: salivary cortisol, Cushing's syndrome

Нивата на свободния кортизол при болните със СК варират изключително много. В същото време, леко увеличение на свободния кортизол може да се срещне при т.нар. псевдо-Кушинг състояния (ПКС): депресия, хронична тревожност, алкохолизъм, поликистозен яйчников синдром, лошо контролиран захарен диабет, екстремно затлъстяване (19). Изброените аргументи показват, че свободният кортизол не може да бъде считан за универсален скринингов метод за диагностициране на СК.

Класическият **блокаж с дексаметазон** (експресен или малък) също се използва широко в скрининговата диагностика на хиперкортизолизма, но не е показал предимства в сравнение с изследването на свободния кортизол (2, 6, 13, 20, 21, 29). При него се изисква събиране на урина или вземане на кръвни проби. Освен това индивидуални или фармакологични фактори могат да опорочат резултатите.

ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО НА КОРТИЗОЛ В ПОЛУНОЩ

Запазенният денонощен ритъм е важен показател за интегритета на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос. Адренкортикотропният хормон (АКТХ), респ. кортизолът, има пулсативна секреция с денонощна ритмика (11). Плазмените нива на АКТХ и кортизола са най-високи сутрин при събуждане. В хода на деня те се

понижават, като най-ниските им стойности са в полунощ (11). Загубата на нормален циркадиален ритъм е основна характеристика на СК. Пациентите със СК често имат нормални или леко повишени нива на сутрешния кортизол, но вечерните стойности са високи. За разлика от тях, пациентите с неусложнено затлъстяване запазват нормален ритъм на кортизолова секреция (24). Еднократно измерване на плазмен кортизол в полунощ е показател с висока диагностична точност за разграничаване на болни със СК от здрави лица и такива с ПКС (9, 18, 22). Стойности на плазмения кортизол в полунощ (изследван в състояние на сън) над 50 pmol/l имат 100 % чувствителност за диагностициране на СК, респ. разграничаване от ПКС (22). Измерването на плазмен кортизол в полунощ изисква хоспитализация на болния, високо квалифициран медицински персонал, а понякога и твърде болезнени и стресиращи венепункции. Ето защо, усилията на ендокринолозите са насочени към търсене на по-лесно изпълними, по-евтини методи за оценка на денонощния ритъм, приложими и в амбулаторни условия.

СЛЮНЧЕН КОРТИЗОЛ

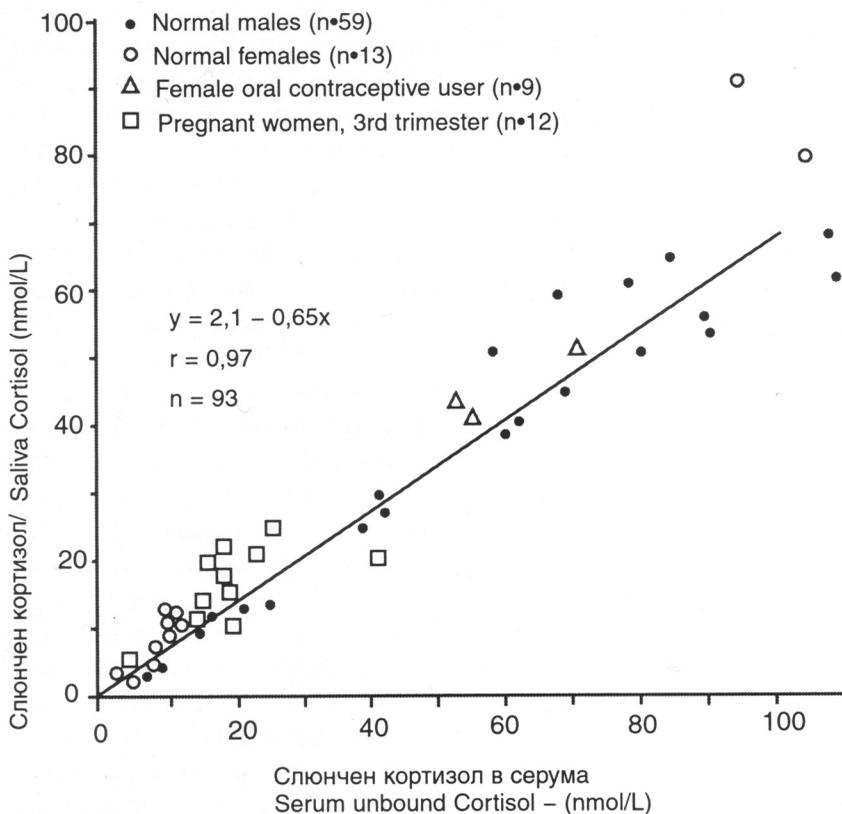
Измерването на кортизол в слюнка е надежден индикатор за нивата на плазмения свободен кортизол (12, 27, 30, 32, 33). Нормално, кортизолът циркулира в кръвта, свързан с протеини. Основните „носещи“ протеини са кортикостероид-свързващият глобулин (КСГ), наречен още транскортин, който свързва около 90 % от кортизола и албуминът, свързващ около 7 % (7). Останалите около 3 % от кортизола циркулират в плазмата несвързани. Това е т.нар. **свободен плазмен кортизол**.

Нивата на КСГ (3) се увеличават в случаи на прием на естрогени, при бременност, при прием на медикаменти (антиконвулсанти, орто-параприм дихлор-диетил-диетан: ор'DDD и др.). Понижени концентрации на КСГ се наблюдават при чернодробна цироза, нефрозен синдром и други състояния, свързани със загуба на протеини. КСГ, за разлика от албумина, има висок афинитет, но нисък капацитет на свързване на кортизола. Нормално, свързващият капацитет на КСГ е ограничен до нива на кортизола от порядъка на 690 pmol/l.

Всяко покачване на кортизола над тези стойности води до променено съотношение на свободната спрямо свързаната фракция – свободният плазмен кортизол нараства. Поради това, изследването на свободната фракция на кортизола е по-точен индикатор за тежестта на хиперкортизолизма.

Стероидните хормони оказват действие върху прицелните органи като се свързват с интрацелуларните си рецептори. От кортизоловите фракции единствено свободният плазмен кортизол може да навлезне в клетката. Следователно той е този, който определя биологичния ефект на кортизола. Ето защо се нарича биоактивна или биодиспонибилна компонента. Нивата на свободния кортизол (плазмен, уринен) определят степента на хиперкортизолизма, респ. степента на биологичния ефект на кортизола. Това обяснява необходимостта от разработване и използване на методики, целящи изследване именно на свободната фракция на кортизола. Една от тях е определянето на свободен кортизол в урина. По-горе бяха споменати неговите предимства и недостатъци.

Изследването на свободния плазмен кортизол е възможно, но изисква много трудна методика и на практика не се прилага в ежедневието. Алтернативен метод за определяне биологично активния кортизол е изследване на **кортизол в слюнка**. Свободният плазмен кортизол дифундира лесно през ацинарните клетки на слюнчените жлези. В слюнката липсват свързващи протеини, ето защо кортизолът там остава свободен. При това, концентрацията на слюнчения кортизол не зависи от слюнчения поток (31). В слюнката се съдържа ензима 11- β -хидроксистероид дехидрогеназа. Той катализира частичното превръщане на кортизола в кортизон. Ето защо концентрацията на кортизола в слюнка е по-ниска от тази в плазмата (с около 10-35 %) (32). Vining и сътрудници (30) установяват тясна корелация между концентрациите на серумния свободен кортизол и слюнчения кортизол, която в последствие се потвърждава и от редица други изследователски екипи (фиг. 1). **Следователно, нивата на кортизола в слюнката отразяват достоверно нивата на биологично активния кортизол.**

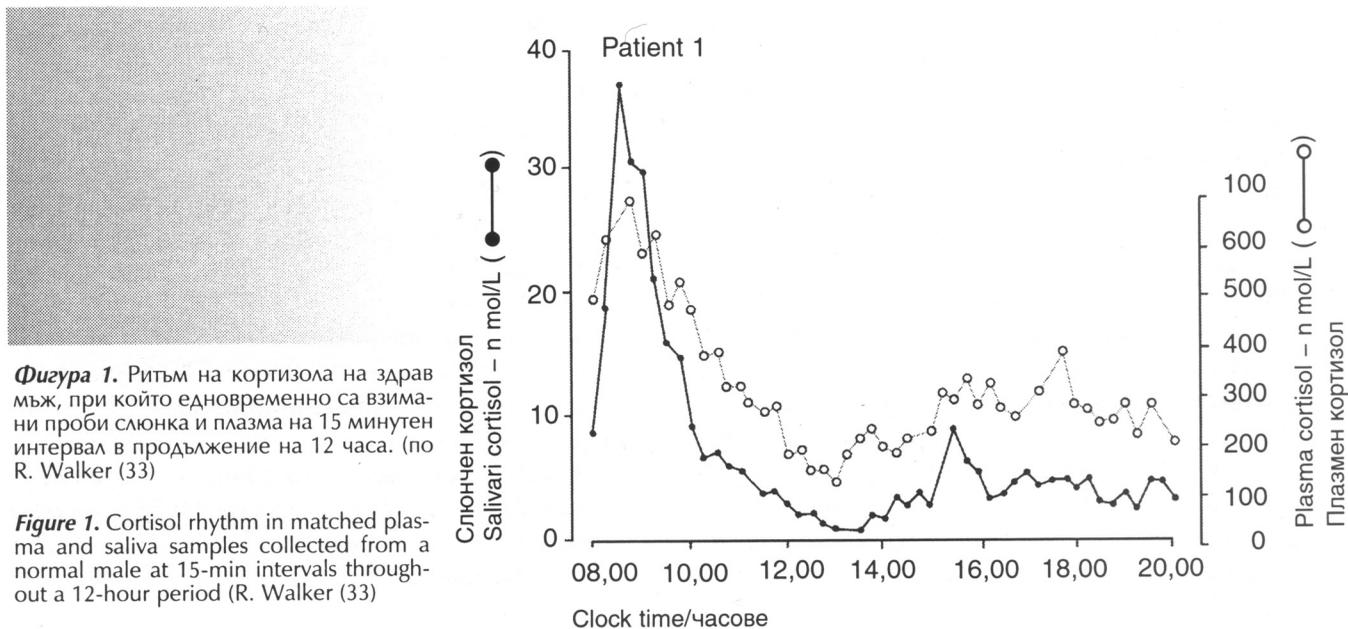


Фигура 1. Корелация между слюнчен и свободен серумен кортизол в проби, взети по едно и също време (по Vining и сътр.(30)) ● здрави мъже (n = 59); ○ здрави жени (n = 13); △ жени, приемащи контрацептивни средства (n = 9); □ бременни в трети триместър (n = 12)

Figure 1. Correlation between salivary and free serum cortisol in time-matched samples (Vining et al. (30)) ● normal men (n = 59); ○ normal women (n = 13); △ female oral contraceptive users (n = 9); □ pregnant women 3 rd trimester (n = 12)

Събирането на пробите със слюнка е изключително лесно (32,14). Това е една неинвазивна, нестресираща методика, която успешно може да се приложи в амбулаторни условия (10,16). Освен това, методът на изследване е

бърз и сравнително евтин, не изискващ сложни предварителни етапи. Пробите със слюнка могат да се съхраняват в обикновен хладилник или на стайна температура и да се изпращат до ла-



Фигура 1. Ритъм на кортизола на здрав мъж, при който едновременно са взимани проби слюнка и плазма на 15 минутен интервал в продължение на 12 часа. (по R. Walker (33))

Figure 1. Cortisol rhythm in matched plasma and saliva samples collected from a normal male at 15-min intervals throughout a 12-hour period (R. Walker (33))

бораторията с обикновена поща (5). Изключителните удобства на този метод го правят много подходящ за скрининг на големи рискови популации. Важно предимство, от значителна полза в клиничната практика е, че подобно на плазмения свободен кортизол, концентрациите на слюнчения кортизол не се изменят при състояния на променено свързване на протеините (бременност, терапия с естрогени, лечение с ор[']DDD и т.н.).

Изследването на кортизол в слюнка има и своите **недостатъци**. То изисква малки количества слюнка, но понякога дори и тези малки количества не могат да се съберат и изследването не може да се осъществи. Друго ограничение на метода е, че той трябва да се прилага с внимание в случаите на кървене на венците от всякакво естество. Ето защо вземането на пробите се препоръчва да се осъществи във време, отдалечено от миенето на зъбите. Както беше отбелязано, нивата на кортизола в кръвта са най-ниски 1-2 часа след заспиване, т.е. в полунощ (11). Различните индивиди имат различен режим на сън, а понякога режимът на сън може да се променя и при един и същ човек. Някои лица нормално заспиват по-късно, други работят нощно време. В изброените случаи измерването на кортизол в полунощ не би отразило най-ниските му нива.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА СЛЮНЧЕН КОРТИЗОЛ В ПОЛУНОЩ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА СИНДРОМА НА КУШИНГ

Редица изследователски екипи са използвали измерването на кортизол в слюнка в клиничната практика. Това измерване е ставало базално сутрин или в хода на редица динамични тестове. Слюнченият кортизол е използван и за оценка на денонощния ритъм на кортизола (фиг. 2). Едва в последните години беше демонстрирано клиничното значение на **определянето на нощен слюнчен кортизол** (4,8,12,15,23,25,26). Първото основно изследване в тази насока е извършено от Н. Raff и сътр. (26). Целта му е да се оцени диагностичната стойност на определянето на нощния слюнчен кортизол като скринингов метод за СК. Изследвани са 78 пациенти със съмнение за СК. Диагнозата е била потвърдена при 39 от тях.

При 38 болни с клинично съмнение за ендегенен хиперкортизолизъм СК е бил изключен или не е могъл да се докаже със сигурност. За контрола са изследвани 73 здрави лица. В един и същи ден е изследван кортизол в слюнка, взет в 23 00 ч и свободен кортизол в 24-часова урина. Свободният кортизол е бил изследван чрез радиоимунологичен анализ (РИА) или течна хроматография под високо налягане (HPLC), а слюнченият – чрез РИА. За разграничаваща стойност се приема 3,6 pmol/l. Болните със СК са имали значително повишени стойности на слюнчения кортизол ($24,0 \pm 4,5$ pmol/l), стойностите на здравите са били $1,2 \pm 0,1$ pmol/l, а в третата групата слюнченият кортизол е бил $1,6 \pm 0,2$ pmol/l. Трима от 39-те пациенти със СК са били със слюнчен кортизол по-нисък от определената горна референтна граница (3,6 pmol/l). Това прави чувствителността на метода 92%. Съчетаването на двата показателя: повишен слюнчен кортизол и/или повишен свободен уринен кортизол идентифицира всички пациенти със СК (100% чувствителност). Авторите правят извода, че измерването на слюнчен кортизол е надежден диагностичен метод, който може да улесни в значителна степен амбулаторния скрининг за СК.

Проучването, което обхваща най-голям брой болни е това на Paranicolau и сътр. (23). В него са включени 139 хоспитализирани и 4 амбулаторни болни със съмнение за СК; 16 хоспитализирани и 7 амбулаторно болни с други не-адренални заболявания (означени в проучването като контроли) и 34 здрави лица, изследвани амбулаторно. При 122 болни се доказва СК, а при 21 – ПКС. Проби за кортизол в слюнка (изследван чрез РИА) се взимани в 23,30 ч. и 24 00 ч. В същия ден е събирана и 24-часова урина за изследване на свободен кортизол (също измерен чрез РИА). При 100% специфичност, стойности на слюнчения кортизол в 24,00 ч над 15,2 pmol/l разграничават прецизно СК с чувствителност 93% (доверителен интервал 89-98%). Сравнен с плазмения кортизол в 24,00 ч: диагностичната стойност на слюнчения кортизол е сходна и е по-добра от тази на свободния кортизол.

Най-новото проучване, целящо сравнение

на диагностичната стойност на слюнчения кортизол в полунощ с тази на плазмения кортизол в полунощ и свободния уринен кортизол като скрининг тестове за СК, е проведено от Putignano и сътр. (25). Изследването включва 41 пациенти със СК, 33 – с ПКС, 199 с обикновено затлъстяване и 27 здрави доброволци. Научната значимост на това проучване е, че то е първото, което включва голяма кохорта от болни със затлъстяване. Както е известно обезитетът е чест клиничен белег на СК и диференциалната диагноза между него и СК е най-честата и най-трудната. За разграничителна стойност се приема 9,7 pmol/l. Трима от болните със СК са имали стойности под тази, т.е. чувствителността на метода е изчислена на 92,7%. При сравняване на диагностичната стойност на слюнчения, плазмения кортизол в полунощ и свободния кортизол не са се получили статистически значими разлики. Авторите препоръчват измерването на слюнчен кортизол в полунощ като скрининг метод на първи избор при ниско рискови (обикновено затлъстяване) или високо рискови (напр. ПКС) групи.

Изследване на слюнчен кортизол при болни със затлъстяване е заложено и в проучването на Castro и сътр. (4). Там са изследвани едва 18 пациенти със затлъстяване, 30 здрави лица с нормално телесно тегло и 33 болни със СК. Всички изследвани са амбулаторни пациенти.

Целта на проучването е да се определи чувствителността на комбинирането на циркадиалния ритъм (измерен чрез изследване на слюнчен кортизол в 23,00 ч.) и експресния нощен супресионен тест с 1 мг дексаметазон (както изследваният параметър е отново слюнчения кортизол). Резултатите показват, че съчетаването на тези два теста е със 100% чувствителност, ето защо авторите ги препоръчват като основни скринингови методи за разграничаване на СК от обезитет, полезни и удобни за приложение при амбулаторни болни.

Важно е да се отбележи, че различните изследователски екипи установяват различни стойности за норма на слюнчения кортизол. Това се определя на първо място от използваната методика. От значение могат да бъдат и някои популационни различия (напр. включване в групата на хора, които си лягат късно или работят

нощно време, т.е. с „изместен“ биологичен ритъм). На кратко, методиките за изследване на слюнчен кортизол не са универсално стандартизирани, ето защо измерените от един екип референтни граници не следва да се пренасят директно в клиничната практика на друг екип.

Освен за първоначално диагностициране на СК, изследването на слюнчен кортизол в полунощ може да има редица други **приложения** в клиничната практика:

- За **скринингово** изследване на високо рискови популации – пациенти със затлъстяване, диабет, тежка остеопороза, а възможно и при проследяването на надбъбречни инциденталомии.
- Първоначалната диагноза на СК може да бъде изключително трудна при пациенти с **леко до умерено изразен хиперкортизолизъм**, както и при **интермитентен, флукутиращ СК**. В тези случаи се налага пациентите често да бъдат хоспитализирани до получаване на еднозначни хормонални изследвания. Именно при тях неколкостепенното изследване на слюнчен кортизол в амбулаторни условия може да е от изключителна полза.
- Амбулаторно изследваният слюнчен кортизол в 24,00 ч. може да бъде полезен в проследяването на пациенти със **субклиничен СК**. Еволюцията на това заболяване не е известна. Ето защо такива пациенти изискват продължително наблюдение.
- Слюнченият кортизол може да бъде ефективна алтернатива при проследяване **ефекта от лечение** на хиперкортизолизма, особено при пациентите, лекувани с ор^D-DD, тъй като този антикортизолов медикамент силно увеличава нивата на КСГ посредством действието си в черния дроб.
- Жените, приемащи контрацептивни препарати е желателно също да бъдат изследвани чрез измерване на слюнчения кортизол, тъй като естрогените повишават нивата на КСГ (3,17,28).
- Удобството на слюнчения кортизол е, че проби могат да бъдат събирани в **домашни условия** и да бъдат изпращани чрез обикновена поща (10,16).
- Слюнченият кортизол може да бъде из-

ледван не само базално, но и в хода на различни **динамични тестове**.

Измерването на слюнчен кортизол в полунощ е метод, който набира все по-голяма популярност в световната ендокринологична практика. Не случайно новият Консенсус върху диагностиката на СК (1) поставя този метод на изследване сред скрининговите тестове за установяване на хиперкортизолизъм. Поради изключителните удобства на метода и доброто съотношение полза/цена е възможно да се препоръча като рутинно средство на първи избор при диагностициране на хиперкортизолизъм. Все пак, в консенсусът (1) се посочва, че са необходими допълнителни проучвания, обхващащи големи кохорти от болни за окончателно утвърждаване на тази нова методика.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Arnaldi, G., A. Angeli, A.B. Atkinson, X. Bertagna, F. Cavagnini, G.P. Chrousos, G.A. Fava, J.W. Findling, R.C. Gaillard, A.B. Grossman, B. Kola, A. Lacroix, T. Mancini, F. Mantero, J. Newell-Price, L.K. Nieman, N. Sonino, M.L. Vance, A. Giustina, M. Boscaro. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 12, 5593-5602.
2. Bertagna, X., M.C. Raux-Demay, B. Guilhaume, F. Girard, J.P. Luton. Cushing's disease. In: „The pituitary“, Melmed S. (Ed.), Blackwell, Cambridge, 1995, 478-545.
3. Brien, T.G. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 14, 1981, 2, 193-212.
4. Castro, M., P.C. Elias, A.R. Quidute, F.P. Halah, A.C. Moreira. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 3, 878-882.
5. Chen, Y.M., N.M. Cintron, P.A. Whitson. Long-term storage of salivary cortisol samples at room temperature. *Clin Chem*, 38, 1992, 2, 304-305.
6. Crapo, L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*, 28, 1979, 9, 955-977.
7. Dunn, J.F., B.C. Nisula, D. Rodbard. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 53, 1981, 1, 58-68.
8. Gafni, R.I., D.A. Papanicolaou, L.K. Nieman. Night time salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*, 137, 2000, 1, 30-35.
9. Gorges, R., G. Knappe, H. Gerl, M. Ventz, F. Stahl. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs. urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest*, 22, 1999, 4, 241-249.
10. Hermus, A.R., G.F. Pieters, G.F. Borm, A.A. Verhofstad, A.G. Smals, T.J. Benraad, P.W. Kloppenborg. Unpredictable hypersecretion of cortisol in Cushing's disease: detection by daily salivary cortisol measurements. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 128, 1993, 5, 428-432.
11. Krieger, D.T., W. Allen, F. Rizzo, H.P. Krieger. Characterization of the normal temporal pattern of plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 32, 1971, 2, 266-284.
12. Laudat, M.H., S. Cerdas, C. Fournier, D. Guiban, B. Guilhaume, J.P. Luton. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 66, 1988, 2, 343-348.
13. Liddle, G.W. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 20, 1960, 12, 1539-1560.
14. Luthold, W.W., J.A.M. Marcondes, B.L. Wajchenberg. Salivary cortisol for the evaluation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta*, 151, 1985, 1, 33-39.
15. Martinelli Jr, C.E., S.L. Sader, E.B. Oliveira, J.C. Daneluzzi, A.C. Moreira. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 1999, 1, 67-71.
16. Mosnier-Pudar, H., P. Thomopoulos, X. Bertagna, C. Fournier, D. Guiban, J.P. Luton. Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Clin Endocrinol*, 133, 1995, 3, 313-316.
17. Musa, B.U., U.S. Seal, R.P. Doe. Elevation of certain plasma proteins in man following estrogen administration: a dose response relationship. *J Clin Endocrinol Metab*, 25, 1965, 9, 1163-1166.
18. Newell-Price, J., P. Trainer, L. Perry, J. Wass, A. Grossman, M. Besser. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 1995, 5, 545-550.
19. Newell-Price, P. Trainer, M. Besser, A. Grossman. The diagnosis and the differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*, 19, 1998, 5, 647-672.
20. Nugent, C.A., T. Nichols, F.H. Tyler. The diagnosis of Cushing's syndrome - single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med*, 116, 1965, 172-176.
21. Orth, D.N. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*, 332, 1995, 12, 791-803.
22. Papanicolaou, D.A., J.A. Yanovski, G.B. Cutler, G.B. Chrousos, L.K. Nieman. A single sleeping midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 4, 1163-1167.

23. Papanicolaou, D.A., N. Mullen, I. Kyrou, L.K. Nieman. Nighttime Salivary Cortisol: A Useful Test for the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 10, 4515-4521.

24. Pirich, K., H. Vierhapper. 24-hour serum concentration profile of cortisol in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol*, 92, 1988, 3, 275-279.

25. Putignano, P., P. Toja, A. Dubini, F.P. Giraldi, S.M. Corsello, F. Cavagnini. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 9, 4153-4157.

26. Raff, H., J.L. Raff, J.W. Findling. Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 8, 2681-2686.

27. Riad-Fahmy, D., G. Read, R. Walker, K. Griffiths. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocr Rev*, 3, 1982, 4, 367-395.

28. Sandberg, A.A., M. Woodruff, H. Rosenthal, S. Nienhouse, W.R. Slaunwhite. Transcortin: A corticosteroid-binding protein of plasma. VII: Half-life in normal and estrogen-treated subjects. *J Clin Invest*, 43, 1964, 3, 461-466.

29. Vidal-Trecan, G., M.H. Laudat, P. Thomopoulos, J.P. Luton, H. Bricaire. Urinary free corticoids: an evaluation of their usefulness in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol*, 103, 1983, 1, 110-115.

30. Vining, R.F., R.A. McGinley, J.J. Maksytis, K.Y. Ho. Salivary cortisol – a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem*, 20, 1983, 6, 329-335.

31. Vining, R.F., R.A. McGinley. Transport of steroids from blood to saliva. In: „Immunoassays of steroids in saliva“, *Alpha Omega, Cardiff*, 1984, 56-63.

32. Vining, R.F., R.A. McGinley. The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem*, 27, 1987, 1-3, 81-94.

33. Walker, R.F. Salivary Cortisol Determinations in the Assessment of Adrenal Activity. In: „Front Oral Physiol“, vol. 5, *Karger, Basel*, 1984, 33-50.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Янева
Клиничен Център по Ендокринология и
Геронтология
Ул. Дамян Груев №6, София 1303.
e-mail: yaneva_m@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Yaneva, MD
Clinical Centre of Endocrinology and
Gerontology
6, Damian Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria
e-mail: yaneva_m@yahoo.com

Измерване на интима-медия дебелината на каротидната артерия в комплексната оценка на кардио-васкуларния риск

А. Маринчев¹, Ю. Петрова²

¹ Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет – София

² Катедра по Неврология, Медицински Университет София,

Measurement of the carotid artery intima-media thickness in the complex cardiovascular risk assessment

A. Marinchev¹, J. Petrova²

¹ Clinic of diabetology, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology – Sofia

² Department of Neurology, Medical University Sofia

Резюме

Измерването на различни величини, за които е установено, че са пряко свързани с увреждане на артериалната стена, е едно от големите постижения на съвременната сърдечно-съдова медицина. Възможността да се измери дебелината на интимата и медията на артериалната стена (IMT), с помощта на ултразвуково изследване с висока разделителна способност, произтича от

Abstract

The measurement of different variables, that are proven to affect directly the arterial wall, is one of the great achievements of modern cardiovascular medicine. The possibility to measure intima-media thickness of the arterial wall (IMT) comes from the different histological characteristics of the tissues, which define their ultrasound density. The diagnostic value of IMT is assessed in

различните хистологични характеристики на тъканите, които определят тяхната акустична плътност. Диагностичната стойност на IMT е установена в проспективни проучвания. Измерването на IMT е още една неинвазивна техника за установяване на пациенти с висок риск от развитието на клинично значими сърдечно-съдови инциденти. Диагностичната стойност на метода обаче, не трябва да се надценява.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: интима-медия дебелина, сърдечно-съдов риск, сонография

Измерването на различни величини, които са пряко свързани с увреждане на артериалната стена, е едно от големите постижения на съвременната сърдечно-съдова медицина. Тези измерими величини се наричат рисков фактори. По тях се прави оценка на риска, а от друга страна служат като цели на лекарската интервенция. Рисковите фактори са разделени в четири главни групи – (1) каузални, (2) условни, (3) предразполагащи, (4) атеросклеротична плака.

Каузални рискови фактори – тютюнопушене, високо артериално налягане, висок серумен холестерол (или LDL-холестерол), нисък HDL-холестерол, висока кръвна захар. Въпреки, че не е изяснен точния механизъм, по който водят до атеросклероза, е установен техния директен увреждащ ефект. Тези рискови фактори действат независимо един от друг, като увеличеното ниво на LDL-холестерола като че ли има известна пермисивна роля за действието на другите фактори. Каузалните рискови фактори се наричат още главни рискови фактори, защото се срещат често и имат мощно действие.

Условни рискови фактори – хипертриглицеридемия, повишени концентрации на липопротеин(а) [Lp(a)], малки плътни LDL-частици, хомоцистеин, коагулационни фактори (фибриноген, PAI-1). Те са свързани с увеличен съдов риск, но тяхната причинно следствена връзка не е установена със сигурност. Причина за това

prospective studies. The measurement of IMT is another noninvasive technique for pointing out patients with high risk of developing severe cardiovascular events. Nevertheless, the diagnostic value of the method should not be overestimated.

KEY WORDS: intima-media thickness, cardiovascular risk, sonography

е от една страна тяхното по-слабо атерогенно действие в сравнение с главните фактори, а от друга страна тяхната по-ниска честота сред населението, което пречи да се установи самостоятелния им ефект в проспективни проучвания.

Предразполагащи рискови фактори – затлъстяване, заседнал начин на живот, фамилна анамнеза за МСБ и ИБС, мъжки пол, както и социално-битови, поведенчески и етнически фактори. Тяхната връзка с атеросклерозата е комплексна – по един или друг начин те спомагат на действието на главните рискови фактори. Когато се установи, че един предразполагащ рисков фактор има самостоятелно въздействие, той се приема за каузален с неизвестен механизъм на действие. Особено внимание заслужава инсулиновата резистентност като предразполагащ рисков фактор. Тя стои в основата на няколко главни и условни рискови фактори.

Атеросклеротична плака – когато атеросклеротичната плака достигне даден етап от развитието си, тя става самостоятелен рисков фактор за клинично значими съдови инциденти. Тя може да руптурира или ерозира и да доведе до артериална тромбоза.

Обичайният начин за преценка на застрашеността от усложнение на плаките е възрастта като рисков фактор. Възрастта, обаче все по-рядко се ползва като маркер за преценка на

застрашеността от усложнение на плаките. През последното десетилетие все по-голяма диагностична мощност набират неинвазивните техники за оценка на тежестта на съдовите увреждания. С помощта на тези нови техники могат да се установят асимптомни пациенти с умерен и висок риск от сърдечно-съдови заболявания, което дава възможност за провеждане на своевременна първична профилактика.⁽¹⁾

В медицинската литература все по-широко се използва термът **субклинична атеросклероза**⁽²⁾ и усилията на съвременната медицина са насочени към ранното установяване на патологични промени в съдовата стена преди да са настъпили необратими процеси в нея.

Неинвазивни техники за оценка на атеросклерозата:

1. Електрокардиографското изследване при физическо натоварване е добре познат и стандартизиран метод за оценка на състоянието на коронарните съдове. Приложението на метода за първоначална оценка на риска, обаче, е оправдано само при мъже над 40 г. възраст при които е на лице поне един главен рисков фактор.⁽²⁾

2. Електронно-лъчевата компютърна томография (ЕВСТ) е високо чувствителен метод (95 %) за количествена оценка на калциевото съдържание, маркер за атеросклероза за коронарните съдове, но не корелира добре с риска от усложнение на плаката. Специфичността на метода не надвишава 50 %, което го прави неподходящ за скрининг⁽³⁾

3. Магнитнорезонансна ангиография (MRA) – относително нов метод, който все още не е с необходимата чувствителност. MRA с точност може да определи области с висок риск от настъпване на усложнение на плаката. Поради невъзможността да се установят малки съдови стенози той не е подходящ за скринингови цели⁽⁴⁾

4. Позитронно емисионната томография (PET) е нов метод, който в настоящия момент намира преди всичко приложение в диагностиката на мозъчните тумори. Потенциалната му употреба за установяване на съдова патология е ограничена от невъз-

можността да се установят стенози < 50%. В бъдеще на този метод се възлагат надежди за установяване на ранна ендотелна дисфункция у безсимптомни високорискови болни⁽⁵⁾

5. Тибио-брахиален индекс на артериалното налягане (ABI) – лесен и евтин диагностичен тест, приложим предимно при периферна съдова болест. Намира основно приложение при изясняване на риска у пациенти, при които са налице повече главни рискови фактори – тютюнопушене, захарен диабет. Препоръчително е да се прилага и при безсимптомни пациенти на възраст над 50г.⁽⁴⁾

6. Двуймерна ултразвукова диагностика в реално време (B-mode, real time) е относително не скъп метод за визуализация на съдовата стена, а апаратите с висока разделителна способност могат с голяма точност да определят дебелината на интимата и медиата (IMT), наличието и състоянието на атеросклеротични плаки. В комбинация с Доплерово изследване може да се получи ценна информация за състоянието на кръвоносните съдове. Измерването на IMT в настоящия етап намира приложение при контрол на лечението с антихипертензивни и липидопонижаващи средства.

В тази статия са изложени методологичните особености на IMT измерването, основните му предимства и недостатъци, клиничното му приложение.

Възможността да се измери дебелината на интимата и медиата на съдовата стена (IMT), с помощта на ултразвуково изследване с висока разделителна способност (high resolution ultrasonography – HRU), произтича от различните хистологични характеристики на тъканите, което е свързано с тяхната акустична плътност. Съдовият лумен е с много ниска плътност, интимата е с по-висока, медиата – с по-ниска от тази на интимата и адвентицията. Нормалната интима-медия се изобразява като „паралелна двойна линия“, чиято дебелина може да се измери (IMT). По-отчетливи акустични характеристики има по-отдалечената от трансдюзера съдова стена. Подходящи за изследване са артериите от еластичен и смесен тип – обща и вътрешна

сънна артерия, феморална артерия. В настоящия етап съществуват различия с протокола за определяне на ІМТ, което прави трудно съпоставянето на резултати от различни лаборатории. Основните различия се състоят в мястото на измерване, синхронизация със сърдечния ритъм, използването на допълнителни компютърни програми, интерпретиране на резултати от средно и максимално измерена дебелина.⁽⁶⁾ Все още няма стандартизиран метод за ултразвуково определяне на ІМТ. През последните години се прави измерване предимно на по-отдалечената стена на общата сънна артерия (ССА) в антеролатерална позиция, на разстояние 1-2 (до 4) см от бифуркацията. Измерването на ІМТ има за цел да установи ранни етапи в развитието на атеросклеротичния процес. Обичайно място за развитие на атеросклеротична плака е началото на вътрешната сънна артерия (ІСА), което прави това място неподходящо за измерване на ІМТ. От друга страна, наличието на атеросклеротична плака пряко корелира с мозъчния инсулт. Това би довело до надценяване на връзката между ІМТ и мозъчен инсулт⁽¹³⁾. В допълнение, определянето на ІМТ в каротидния булб (СВ) и вътрешната сънна артерия често е затруднено поради анатомични особености – висок стоеж на бифуркация, извивки, трудна възпроизводимост. Въпреки, че рисковите фактори за атеросклероза корелират по-силно

с ІМТ и наличието на плака на вътрешната сънна артерия и каротидния булб^(8, 13), поради изложените аргументи ІМТ на общата сънна артерия е мястото на избор за извършване на измерването⁽⁹⁾. За подобряване на точността на измерването се препоръчва извършването на няколко последователни изследвания и представяне на резултатите в средни стойности. Използването на компютърни програми за измерване подобрява неколкостранно акуратността на измерването⁽⁷⁾.

За откриването на атеросклеротична плака е необходимо по-детайлно инсонизиране на съдовете. Наличието на плака нарушава двуконтурния паралелизъм на слоевете на стената. Според дизайна на различни проучвания за наличие на плака се приема задебеляване на ІМТ над 1,0, 1,2 или 1,5 мм с протрузия към съдовия лумен и евентуално Доплерово изследване на промените в скоростта на кръвотока. Разграничаването на плака от задебелена ІМТ има водещо значение за интерпретацията на резултатите от проведеното измерване, въпреки, че това разграничаване в граничните случаи е условно. Прогностичната стойност на налична атеросклеротична плака е известно отдавна⁽²²⁾.

В зависимост от метода на определяне на ІМТ при различни крос-секционни проучвания са получени различни резултати за средна дебелина на ІМТ.

Таблица 1. Популационни ултразвукови проучвания на каротидни артерии

Table 1. Population-based ultrasound studies for measuring carotid ІМТ

Проучване Study	Брой участници Number of participants	Възраст (год.) Age (years)	Наличие на плака (%) Presence of plaque (%)	ІМТссa при жени (мм) ІМТссa female (mm)	ІМТссa при мъже (мм) ІМТссa male (mm)
ARIC*	12 841	45-64	34%	0,60	0,66
Rotterdam	1000 +	69 ср. в.	36 %ж 48 %м	0,76	0,81
EVA**	1271	59-71	16,5%ж 25,6%м	0,65	0,69
Edinburgh***	1156	60-79	–	0,79	0,85
BRHS****	800	56-77	58%ж 57%м	0,75	0,84

*Atherosclerosis Risk in Communities, **Vascular Aging Study

*** Edinburgh Artery Study, **** British Regional Heart Study

Установено е закономерно нарастване на ІМТ с възрастта – 0,04 мм за 10 години при пациенти без данни за плака в каротидния булб и с 0,06 мм за 10 години при пациенти с доказана плака в каротидния булб⁽¹⁵⁾. Японски автори предлагат следната формула за изчисляване на нормалната ІМТ като се позовават на емпирични изследвания и установяването на линейна зависимост между възрастта и ІМТ – $(0,009 \times \text{годините}) + 0,116 = \text{ІМТ мм}^{(16)}$, други автори предлагат подобна формула $(0,0009 \times \text{годините}) + 0,0139 = \text{ІМТ см}$.

Многобройно са факторите, които имат отношение към ІМТ. Най-голямо внимание се отделя на кръвния вискозитет, систолното и пулсовото артериално налягане. За артериите от еластичен тип водещо значение за ремоделирането на стената има пулсовото налягане, а не систолното или средното артериално налягане.^(17,18) Някои от основните механизми, чрез които артериалното налягане въздейства върху съдовата стена включват:

- Нарушена ендотел-зависима артериална релаксация;
- Ускорена адхерентност на моноцити и лимфозити към ендотела и миграция в интимата;
- Ускорено акумулиране на макрофаги в интимата;
- Стимулиране на пролиферацията от растежни фактори и цитокини;
- Стимулирана на гладкомускулна пролиферация;
- Увеличен брой на тромбоцитите;
- Повишена възприемчивост към отлепване на интимата, в резултат на повишен синтез на колаген в медията и редуциране на еластичността на артериалната стена;
- Повишен съдов оксидативен стрес и производство на свободни радикали;
- Повишаване на хипоксията в резултат на задебеляване на интимата и медията и увеличаване на дифузионните разстояния⁽²¹⁾.

Диагностичната стойност на измерването на ІМТ е установена в проспективни проучвания. Aging Vascular Study (EVA), проведено във Франция, се позовава на предишни крос-секционни популационни проучвания и клинични

проучвания, доказващи асоциацията на ІМТ с риска от развитие на МСБ и ИБС и главните рискови фактори на атерогенезата. Целта на EVA е да се установи ролята на задебеляването на ІМТ в атеросклеротичния процес. Някои проучвания показват асоциация на задебелената ІМТ с наличието на атеросклеротични плаки в каротидните артерии. Крос-секционните проучвания, обаче не дават представа за промяна на находката във времето, което прави невъзможно интерпретирането на индивидуални резултати в контекста на популационните. Един от начините да се установи значимостта на задебеляването на ІМТ в атеросклеротичния процес е да се установи има ли то отношение към верифицирани атеросклеротични плаки в същата артериална система. Вероятната корелация на ІМТ на ССА с последващо развитие на атеросклеротична плака би подсказало, че задебеляването на ІМТ вероятно настъпва в ранната фаза на атеросклеротичния процес и може да се ползва като ранен маркер за атеросклероза. В продължение на четири години са наблюдавани 1010 пациента. Измервана е ІМТ_{ССА}, наличието на плака се дефинира като задебеляване на стената над 1 мм с проминиране към съдовия лумен. Под 25-ия перцентил са мъже с ІМТ < 0,575 mm и жени с ІМТ < 0,550 mm, над 75-ия перцентил са мъже с ІМТ > 0,750 mm и жени с ІМТ > 0,725 mm, а при 19,3% от пациентите имало атеросклеротична плака в началото на проучването. В края на наблюдавания период при 14,7% от пациентите без данни за атеросклеротична плака се установява новопоявила се такава. По висок е процента на увеличаване на броя или разрастване на плаките при пациенти, които са имали такива – 33,2%. При анализ на получените резултати се установява корелация между ІМТ и появата на атеросклеротични плаки: за всяко нарастване на ІМТ с 0,10 мм относителния риск от поява на плака нараства с 1,23 за мъже и 1,27 за жени⁽¹³⁾.

Връзката между ІМТ и появата на атеросклеротична плака е по-изразена в случаите, при които вече е налице диагностицирана плака. От друга страна, не всички причини водещи до задебеляване на ІМТ са свързани с атеросклеротичния процес – първо, ултразвуковото изслед-

ване не може да разграничи интимата от медията и не може да се определи анатомичния слой отговорен за задебеляването; второ – известна част от процеса на задебеляване на тМТ е неатеросклеротичен адаптивен механизъм на организма към процесите на стареенето и механичните вариации в артериите; трето има редица други фактори, които могат да са асоциирани поотделно с ИМТ-нарастване или с атеросклеротичната плака (10,11,12). Стратифициране на резултатите по отношение на главните рискови фактори не води до съществена промяна на резултатите. ИМТ се явява относително самостоятелен рисков фактор за атеросклероза и може би е надежден ранен маркер за развитие на атеросклеротичния процес. Все пак, най-силна е асоциацията на ИМТ с възрастта и артериалното налягане и категоричен отговор на въпроса дали ИМТ е индикатор на атеросклероза или не все още няма⁽¹³⁾.

ИМТ на каротидната бифуркация (ИМТ_{bif}) показва по-различен модел на асоциация с главните рискови фактори за съдови инциденти и почти напълно се припокрива с този на налична плака – статистически значима асоциация с общия холестерол, HDL-холестерола, хематокрита и фибриногена. След стратификация, самостоятелното въздействие на този фактор е незначително. Остава силна връзката, обаче между ИМТ_{cca} и мозъчния удар, което е в потвърждение на установената позитивна връзка с повишеното систолно артериално налягане и намаления форсиран експираторен обем за 1 мин (FEV1). Фибриногенът е важен рисков фак-

тор за ИБС, което вероятно отразява приноса му в атерогенезата, тромбообразуването или кръвния вискозитет. Той обаче асоциира значимо само с наличието на атеросклеротична плака. Тази зависимост може да отразява от една страна ролята на фибриногена или в развитието на плаката или ролята на плаката в повишаване на нивото на фибриногена (възпалителна реакция). Отделянето на самостоятелни ефекти на ИМТ от тези на плаката са трудни, тъй като двата фактора са с висока корелативна връзка. За доказано на този етап може да се приеме, че установяването на безсимптомна плака, наред с други главни кардиоваскуларни рискови фактори може да отграничи допълнителна група от пациенти с висок от клинично значими инциденти. Установяването на безсимптомна плака може да доведе до допълнително мотивиране на пациента да се придържа към определен начин на живот и лечение⁽¹³⁾.

Важно за клиничната практика е установеното взаимоотношение на ИМТ_{cca} и мозъчния инсулт⁽⁷⁾. Намерен е относителен риск 1,73 независимо от причината за инсулта, а за атеротромботичния – 2,19. След логистично регресионен анализ за пол и възраст се установява следната асоциация на ИМТ_{cca} и мозъчния инсулт:

Подобни са изводите в други три проучвания: Rotterdam study – повишението на ИМТ е свързано с повишен риск от мозъчен удар, ARIC – нелинейно нарастване на асоциацията, най-силно изразена при високи стойности на ИМТ, CHS – проведено с 4476 пациента, наблюдавани средно 6 години, при които се устано-

Таблица 2. Асоциация на мозъчния инсулт и CCA-ИМТ

Table 2. Association between stroke and ИМТ_{CCA}

ИМТ _{cca} (мм) * ИМТ _{cca} (mm) *	Случаи number	Контроли controls	Отн. риск RR	p p
< 0,663	81	151	1,00	...
0,663-0,760	105	122	2,22 (1,47-3,37)	...
0,761-0,871	131	104	3,79 (2,44-5,90)	...
> 0,871	153	86	5,93 (3.71-9,47)	< 0.0001

*Стойностите отразяват 25-ти, 50-ти, 75-ти перцентил от ИМТ_{cca} разпределението.

*Values refer to 25-th, 50-th and 75-th percentile of ИМТ_{cca} distribution.

вяват 284 случая на мозъчен инсулт релативния риск нараства линейно с нарастване на максималната ИМТ, подобен извод се прави и за миокардния инфаркт^(2,14).

През последните години се провеждат редица интервенционални проучвания. За оценка на ефективността им се измерва и промяната на ИМТ при приложението на различни медикаменти при разнообразие от патологични състояния – антихипертензивни медикаменти за контрол на артериалното налягане, липидопонижаващи медикаменти за повлияване на дислипидемията, бифосфонати и хормонзаместваща терапия у постменопаузални жени, соматостатинови аналози при акромегалия, медикаменти понижаващи оксидативния стрес. Всички тези проспективни интервенционални проучвания доказват до една или друга степен благоприятното влияние на проучвания медикамент върху прогресията на ИМТ⁽²⁰⁾. Направените изводи от подобно проучвания за сега не доказват предимства на измерването на ИМТ пред други стандартизирани методи в оценката на терапевтичния ефект от прилаганото лечение.

В заключение, измерването на ИМТ е още една възможност за установяване на пациенти с висок риск от развитието на клинично значими сърдечно-съдови инциденти. Диагностичната стойност на метода, обаче, не трябва да се надценява. Не са малко и методологичните препятствия, водещи до трудна възпроизводимост на измерванията. Препоръчително е за целите на ежедневната клинична практика да се вземат под внимание само стойности надвишаващи 75-ия перцентил на нормата за съответната лаборатория, съобразно пола и възрастта. Самостоятелна прогностична стойност за повишен риск от миокарден инфаркт имат стойности на ИМТ_{cca} над 0,882 мм и за мозъчен инсулт над 0,75 мм. Прогресията на ИМТ с повече от 0,034 мм за една година е свързана с висок риск от бъдещи инциденти⁽¹⁹⁾.

Измерването на ИМТ, обаче, в никакъв случай не би могло да измести класическите фактори, които се изследват при оценка на риска – тютюнопушене, артериално налягане, кръвна захар,

общ холестерол, LDL-хол., HDL-хол., както и фибриноген, триглицериди, С-реактивен протеин, телесно тегло. Фамилната анамнеза, мъжкия пол, наличието на придружаващи заболявания са от съществено значение за правилната интерпретация на изследваните параметри.

Установяването на атеросклеротична плака със средствата на съвременната ултразвукова диагностика, неизменно води клинициста към по-агресивен контрол на рисковите фактори. В този смисъл насоченото ултразвуково търсене на съдово-дегенеративни промени е незаменимо диагностично средство в съвременната медицина.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Scott M. Grundy Primary Prevention of CHD, *Circulation*, 1999; 100: 988-998
2. Lloyd E. Chambless et al. Risk Factors for Progression of Common Carotid Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998 *American Journal of Epidemiology* Vol. 155, No. 1 : 38-47 2002
3. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 126-140
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000; 101
5. Smith SC, Amsterdam E, Balady GJ, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation*. 2000; 101
6. Pascal Bovet, Francois Perret, Conrad Shamlaye, Roger Darioli, Fred Paccaud The Seychelles Heart Study II: methods and basic findings
7. Touboul Pierre-Jean et al. Common Carotid Artery IMT and Brain Infarction *Circulation*, 2000; 102:313-318 •
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly?: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27:224-231.

9. Mahmoud Zureik; Pierre Ducimetiere; Pierre-Jean Touboul; Dominique Courbon; Claire Bonithon-Kopp; Claudine Berr; Christine Magne Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques. Longitudinal Results From the Aging Vascular Study (EVA) Study Arteriosclerosis, Thrombosis, and *Vascular Biology*. 2000;20:1622
10. Glagov S, Zarins CK. Is intimal hyperplasia an adaptive response or a pathologic process?: observations on the nature of nonatherosclerotic intimal thickening. *J Vasc Surg*. 1989;10:571-573.
11. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis?: findings from the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:442-447.
12. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Ruelland I, Ducimetiere P. Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease: the EVA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:366-371
13. Ebrahim Shah et al. Carotid Plaque, IMT, CV Risk Factors, and Prevalent CVD in Men and Women The British Regional Heart Study *Stroke* 1999; 30: 841-850
14. Bots ML et al. Common carotid Intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction; the *Rotterdam study Circulation* 1997; 96:1432-1437
15. Ando,-F; Takekuma,-K; Niino,-N; Shimokata,-H :Ultrasoundic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age. : *J-Epidemiol*. 2000 Apr; 10 (1 Suppl): S10-7
16. Homma,-S; Hirose,-N; Ishida,-H; Ishii,-T; Araki,-G Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001 Apr; 32(4): 830-5
17. Boutouyrie,-P; Bussy,-C; Lacolley,-P; Girerd,-X; Laloux,-B; Laurent,-S Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999 Sep 28; 100(13): 1387-93
18. Boutouyrie,-P; Bussy,-C; Tropeano,-A-I; Hayoz,-D; Hengstler,-J; Dartois,-N; Laloux,-B; Brunner,-H; Laurent,-S : Pression pulsee locale et regression de l'hypertrophie parietale arterielle au cours du traitement antihypertenseur. Etude Celimene. Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy. *Arch-Mal-Coeur-Vaiss*. 2000 Aug; 93(8): 911-5
19. Aminbakhsh,-A; Mancini,-G-B Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin-Invest-Med*. 1999 Aug; 22(4): 149-57
20. Medline on disk, Univers. Hosp. „Alexandrovskia“, Sofia
21. M Adaikkappan, R Sampath, AJW Felix, S Sethupathy Evaluation of Carotid Atherosclerosis by B'Mode Ultrasonographic Study in Hypertensive Patients Compared with Normotensive Patients *Ind J Radiol Imag* 2002 12:3:365-368
22. Staikov I, Nedelchev K. Duplex Sonographic Criteria for Measuring Carotid Stenoses *Journal of Clinical Ultrasound* 2002, 30: No5, 275-281

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ангел Маринчев
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
1303 София, ул. „Д. Груев“ №6

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Angel Marinchev, MD
6 D. Gruev str., 1303 Sofia, Bulgaria

Ликвидиране на йоддефицитните заболявания в България: резултати от националното представително проучване на йодния статус и ендемичната гуша – 2003

Б. С. Лозанов*, Л. Иванова**, Ц. Тимчева***, М. Вуков***

* Клиничен център по ендокринология и геронтология, М.У. – София,

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

*** Министерство на здравеопазването

Eradication of iodine deficiency disorders in Bulgaria: results of the national representative survey on the iodine status and the endemic goitre – 2003

B. S. Lozanov*, L. Ivanova**, Z. Timcheva***, M. Vukov***

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

** National Centre of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition,

*** Ministry of Health, Republic of Bulgaria

Резюме

Йодната профилактика в България, провеждана след 1958 г, значително снизи, но не ликвидира йоддефицитните заболявания. Целта на проведеното през 2003 г. национално представително проучване бе да се направи цялостна оценка на йодния статус и гушавостта в ендемичните райони 10 години след въвеждане на новата национална програма за задължително и универсално йодиране (нов стандарт на йодираната сол – KIO_3 , 28-55 ppm/kg). Проучването обхвана 3,939

Abstract

After introducing of the first national program for iodine prophylaxis in Bulgaria nearly 50 years ago (1958) the IDD endemic was appreciated over the several decades but it was not eradicated. The aim of the latest representative national survey (2003) was the evaluation of actual iodine status and goitre prevalence 10 years after implementation of the new national program (1994) which decreed the universal iodization of salt containing Potassium iodate (KIO_3 , State standard 28-55 ppm).

ученици, (по равен брой момичета и момчета, 7-11 г.), включени в представителни извадки и гнезда от 10 района на страната – 8 ендемични и 2 не-ендемични (контролни). Изследвани бяха също 355 бременни жени (всички във втората половина на бременността). Използваните показатели за оценка са: размери и обем на щитовидната жлеза (по клинични и ехографски критерии на СЗО), йодна екскреция в еднократни проби урина (по метода на J.Dunn), актуално съдържание на йод в солта (на ниво домакинство). Получените данни, сравнени с тези от националното проучване през 1998г., показаха рязко подобрене на структурата и болестността от гуша при учениците (0,4% нодозни и дифузни сруми над I-ва степен). Ехографски обем над 97-ия перцентил имаха 2,1% от тях (при норма на СЗО до 5%). Йодната екскреция показва изместване към горните референтни стойности (средна 211,3 + -89,4) при медиана 198 mcg/L. Стойности на йодурия < 100 mcg/L се установиха само в 6,9% от пробите, а такива > 300 mcg/L – в 15,5%. При бременни перцентилната дистрибуция на резултатите е подобна. Медианата и средната стойност на йодурия са в референтните граници за небременни жени, но пониски в сравнение със тези при децата, съответно 165,0 и 183,4 + -95,7 mcg/L. Средният ехографски обем на жлезата при бременните е 19,1 мл, но само при 8% от тях обемът надхвърля референтната стойност /18 мл/.

Относителният дял на домакинствата използващи йодирана сол над 15 ppm/kg е 97,8%, като само 4,2% от изследваните 674 проби съдържат йод под долната граница на БДС /28 ppm/kg.

Данните от това проучване показват, че йодният статус в йоддефицитните райони на България напълно съответства на международните норми. През последните 5 години процентът на гуши при децата на възраст 7-11 г., определен по обективни и стандартизирани ехографски критерии, е намалял до 2,1% – под критичната граница, над която се приема наличие на ендемия. Допълнителна йодна профилактика с таблетки (антиструмин и др.) е необходима само при бременните жени в йоддефицитните райони, както и при заболявания, изискващи рестриктивен прием. сол.

Данните от проучването доказват ефектив-

The survey comprised 3,939 schoolchildren (SAC) aged 7-11 yr (equal number of boys and girls) all of which distributed by cluster method for the purpose of representative survey, covering settlements in all 8 endemic and 2 non-endemic areas as controls. 355 women in the second part of pregnancy from the same areas were investigated in addition. The methods and the criteria were in consensus with the WHO recommendation: size and the volume of thyroid gland by palpation and US measurement; urinary iodine excretion in single samples by the method of J. Dunn et al; iodine content of the table salt samples.

In comparison with the results of previous national survey (1998) the data obtained in the recent survey revealed 2-fold decrease of goitre prevalence and extreme improvement of the goitre structure in SAC (only 0,4% was the proportion of nodular or diffuse goitres above grade 1). Thyroid volume > P 97 was found only in 2,1% of them vs 8% in the group of 200 pregnant women. Ioduria was characterized by a median of 198 mcg/L (the mean value 211,3 + -89,4 mcg/L). Only 6,9% of all samples were under 100 mcg/L and 15,5% - above 300 mcg/L. The pregnant women had a median of 165 mcg/L (the mean value 183,4 + -95,7 mcg/L). With us measured mean thyroid volume of 19,1 ml vs 18,0 ml upper reference limit for non-pregnant women. It the need of additional iodine supplementation during pregnancy should be take in account for women living in the iodine deficiency areas.

The proportion of table salt which corresponds to the Bulgarian standard (by data of responsible national institutions) was 82,6%, the samples below 28 ppm - 4,2 ppm and those above 55 mcg/L - 9,6%. The analysis of prompt taken 674 household salt samples revealed actual iodine values in the interval 37,4 - 52,6 mcg/L (median of 35,7 mcg/L).

The data of the present survey showed that all indicators reflecting the iodine status in target groups (SAC, 7-11 y of age) were in the reference range according to the WHO recommendations. These showed the efficacy of the new strategy of universal iodization and the requirements of Bulgarian National program implemented after 1994. The same demonstrated that the elimination of iodine deficiency and IDD in Bulgaria was achieved up to 2003 year.

ността на възприетата стратегия за йодна профилактика, довела за относително кратък срок до нормализиране на йодния статус и до ликвидиране на йоддефицитните заболявания в страната.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсулинова чувствителност, хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника, НОМА IR, FIRI, G/I отношение

Йодният дефицит е екологична даденост, характерна главно за планинските и полупланинските райони, които представляват 1/3 от територията на България. Населението в тях понастоящем възлиза на около 4 милиона – близо 1/2 от това на страната. Проучванията на Ив. Пенчев и сътр. в средата на миналото столетие (1954-58г) са показали, че болестността от ендемична гуша (ЕГ) и други йоддефицитни заболявания (ЙДЗ) е надхвърляла 50% от цялото население в ендемичните райони, като при децата от 7 до 18 г. възраст тя е била над 30% (1). След въвеждане на масова профилактика с йодирана готварска сол през 1958г, а също на допълнителна такава при деца и бременни жени с таблетки калиев йодид (“Антиструмин”), болестността от ЕГ през следващите 2 десетилетия се е снизила 4-кратно – до 12% (Т. Стайков и сътр.). Ново увеличение на болестността от ЕГ се установява в края на 80-те години, когато същата възлиза средно на 23% (7,8). Получените през този период данни са в съответствие с тези за йодурията в представителни групи ученици от ендемичните райони, установени при първите за страната пилотни проучвания на F. Delange (1992), потвърдени по-късно от тези на Л. Иванова.

В началото на 90-те години Международният консултативен съвет за ЙДЗ към СЗО (ICCIDD) възприе единни критерии за оценка на йодния статус и нови международни стандарти за йодна профилактика с цел радикално решение на проблема в световен мащаб (21). В съответствие с тях българските отговорни институции разработиха актуализирана национална стратегия за йодна профилактика, приета за задължителна (Постановление на МС № 96/1994). Въведен бе нов стандарт за йодиране на солта за домакински

KEY WORDS: iodine status, iodine supplementation, endemic goitre, ioduria

нужди със съдържание на 32 (28-55) мг/кг калиев йодат (K_2O_3) – съединение, което е значително по-устойчиво и с по-голяма трайност в сравнение с използвания дотогава калиев йодид /Кт 20мг/кг/. С Постановлението и последвалите го разпоредби на МЗ бе строго забранено производството, вноса и предлагането на нейодирана готварска сол за нуждите на населението във всички райони на страната; разпоредено бе използване на йодирана сол в производството на хранителни продукти, както и на хранителните смеси за домашни животни; въведен бе строг контрол върху съдържанието и качеството на предлаганата в търговската мрежа сол. Постановлението изисква периодичен контрол върху йодния статус на населението, успоредно с отчитане на честотата и структурата на гушавостта в йоддефицитните райони. В изпълнение на тези изисквания бе създадена Референтна лаборатория за йодурия към НЦХМЕХ. Различни екипи от ендокринолози, педиатри, лабораторни и други специалисти организираха за периода 1995-2003г. няколко регионални и две общонационални представителни проучвания върху йодния статус и ЙДЗ в йоддефицитните райони на страната, резултатите от които бяха показателни за ранните ефекти и общите тенденции в различните региони, селища и популационни групи – деца до 14г. възраст, бременни и кърмачки (4,6,9).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на последното национално проучване, което завърши в края на 2003г. и е предмет на настоящата публикация, е да се направи цялостна и обективна оценка на резултатите от йодната профилактика за период 10 години след въвеждане на новите стандарти и изисквания на

Българската националната програма за елиминиране на йодния дефицит.

Основните задачи за изпълнение на целта бяха:

- Отчитане на болестността и структурата на гушавостта при деца на възраст от 7 до 11г. възраст
- Представителната таргетна група съгласно приетите международни критерии с оценка на тиреоидния статус по клинични и ехографски показатели за наличие и характеристика на струмите.
- Оценка на йодния статус чрез изследване на уринната йодна екскреция в представителна извадка от същата популация, а също и при бременни жени.
- Изследване на тиреоидния и йодния статус при бременни жени от йоддефицитните райони на страната.
- Анализ на еднократни проби от йодирана трапезна сол на ниво домакинство и анкета на родителите и децата относно информираността им за целите и значението на йодната профилактика.

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО И МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА

Дизайнът, разработен съгласно изискванията за представителност на данните и съобразен с препоръките на СЗО (21), включваше:

- а) определяне на основните географските райони с доказан йоден дефицит (Благоевград, Габрово, Смолян, София-град, София-област, Враца, Ловеч, Пазарджик), а също и на две неендемични области (Плевен и Добрич) като база за сравнение;
- б) определяне по случаен признак на гнездата (clusters) в съответните райони;
- в) определяне на таргетните групи и обема на извадките;
- г) методите за изследване и оценка на отделните показатели с определяне на дизайн-ефекта при доверителен интервал (confidence level) 95%.

Общият брой на обхванатите в проучването бе 3,939 ученици – средно по 45 от всяко училище, всички на възраст от 7 до 11г (по равен брой момчета и момичета). От тях 3,544 деца бяха от ендемични райони, останалите 395 – от неендемични райони. Изследвани бяха също

200 бременни жени (II-ри и III-ти триместър на бременността) от 8 йоддефицитни райони на страната.

Всички лица бяха прегледани от опитни ендокринолози и педиатри чрез оглед и палпация на щитовидната жлеза, с отчитане на антропометричните показатели, както и на общото развитие. Размерът на струмите бе определян по 3-степенната скала на СЗО. Всяко 5-то дете (избрано по произволен принцип) и всички бременни жени бяха изследвани с високочестотни ехографи за обема и структурата на щитовидната жлеза. Същите даваха еднократна сутришна проба урина за изследване на йодната екскреция, проби за анализ на актуалния йод в домашната сол, а също попълваха анкетни карти с въпросници относно значението на йодната профилактика. Индивидуалните данни от ехографското изследване бяха отнасяни към референтните стойности за съответната възраст, пол и телесна повърхност, съгласно определените от ICCIDD стандарти за обем на щитовидната жлеза при лица с нормален йоден прием (13,20). Обема, които надхвърлят 97-ия перцентил, са показателни за наличието на струма.

Пробите за йодурия (общо 809) бяха транспортирани и съхранявани в химически чисти контейнери. Йодният анализ е извършен по възприетия количествения метод на J. Dunn и сътр.(15), след минерализация с амониев персулфат. Външният качествен контрол бе извършван от лаборатории на CDC – Атланта, САЩ. Получените данни са обработени по програма за статистически анализ SPSS (Версия 10) и са представени чрез медианата, средната им стойност със стандартно отклонение и дистрибуция на резултатите според съответните международни критерии.

РЕЗУЛТАТИ

Клинично изследване. Данните, получени чрез оглед и палпация на щитовидната жлеза показват, че 13,0% от децата на възраст от 7 до 11 г. имат нискостепенна тиреоидна хиперплазия (дифузна струма I ст. по СЗО), 0,3% – дифузна струма II ст. и едва 0,1% – нодозни форми на гуша, което определя обща болестност от 13,4%.

Установява се съществена разлика в болес-

тноста между районите със и без йоден дефицит, съответно 14,4% и 4,8%. Анализът на резултатите показва наличие на съществени разлики и между отделните йоддефицитни райони: най-нисък процент в Благоевградска и Габровска област (4,8%, респ. 5,2%), най-висок – в Ловешка и Смолянска (26,7% и 22,8%), а в останалите 4 йоддефицитни райони – между 11,85 и 16,7%.

Според възрастовото разпределение (Табл.1) налице е нарастване на относителния дял на струмите от 7 до 10 г. възраст, отнасящо се за всички райони, включително за тези без йоден дефицит. Не се установяват значими различия в разпределението на случаите и процента на болестност между двата пола (13,3% при момчетата, 12,8% при момичетата).

Таблица 1. Клинично изследване: възрастово разпределение на случаите и болестност от гуша при ученици (7-11г) в районите с и без йоден дефицит.

Table 1. Clinical examination: age distribution and goitre prevalence (SAC, 7-11 yr) in regions with and without iodine deficiency.

Възраст	Йоддефицитни райони Iodine deficiency areas				Райони без йоден дефицит Areas without iodine deficiency	
	Година Age/yr	изследвани брой (n)	без гуша Without goitre брой (n)	с гуша	With goitre	с гуша
брой (n)				болестност Prevalence (%)	брой (n)	болестност Prevalence (%)
7	405	365	40	8,6	0	0
8	784	696	88	11,2	3 / 96	3,1
9	940	819	121	12,8	2 / 114	1,7
10	1078	902	176	16,3	11 / 88	12,5
11	671	567	104	15,5	3 / 36	8,3
ОБЩО	3544	3034	510	14,4*	19 / 395	4,8

*Липсват статистически значими разлики между двата пола.

Относителен дял на дифузните струми I ст.-14%, от II ст.- 0,3%, нодозни- 0,1%

* No significant difference between goitre prevalence in boys and girls aging 7-11 yr; Prevalence of diffuse goitres gr 1 - 14%, gr 2 - 0,3%, nodular goitre - 0,1%

Таблица 2. Ехографско изследване на учениците: възрастово разпределение и сравнение на тиреоидните обеми /мл/ в перцентили /P 50 и P 97/ спрямо референтните стойности (ICCIDD,1997)

Table 2. Ultrasound examination of SAC: Age distribution of thyroid volumes (ml) in percentiles (P 50, P 97) compared to the reference values (ICCIDD,1997)

год. age	Момчета/Boys			> Ref. standard (WHO)	Момичета / Girls			> Ref. standard (WHO)
	Брой/n	P50/ml	P97/ml		Брой /n	P50/ml	P97/ml	
7	21	3,3	7,06*	5,7	23	2,7	6,8*	5
8	35	3,2	5,9	6,1	45	3,4	5,4	6,9
9	45	3,5	6,3	6,8	49	3,6	7,3	8
10	54	3,6	9,3*	7,8	43	3,6	6,2	9,2
11	31	4,1	9,8*	9	28	4,5	9,9	10,4

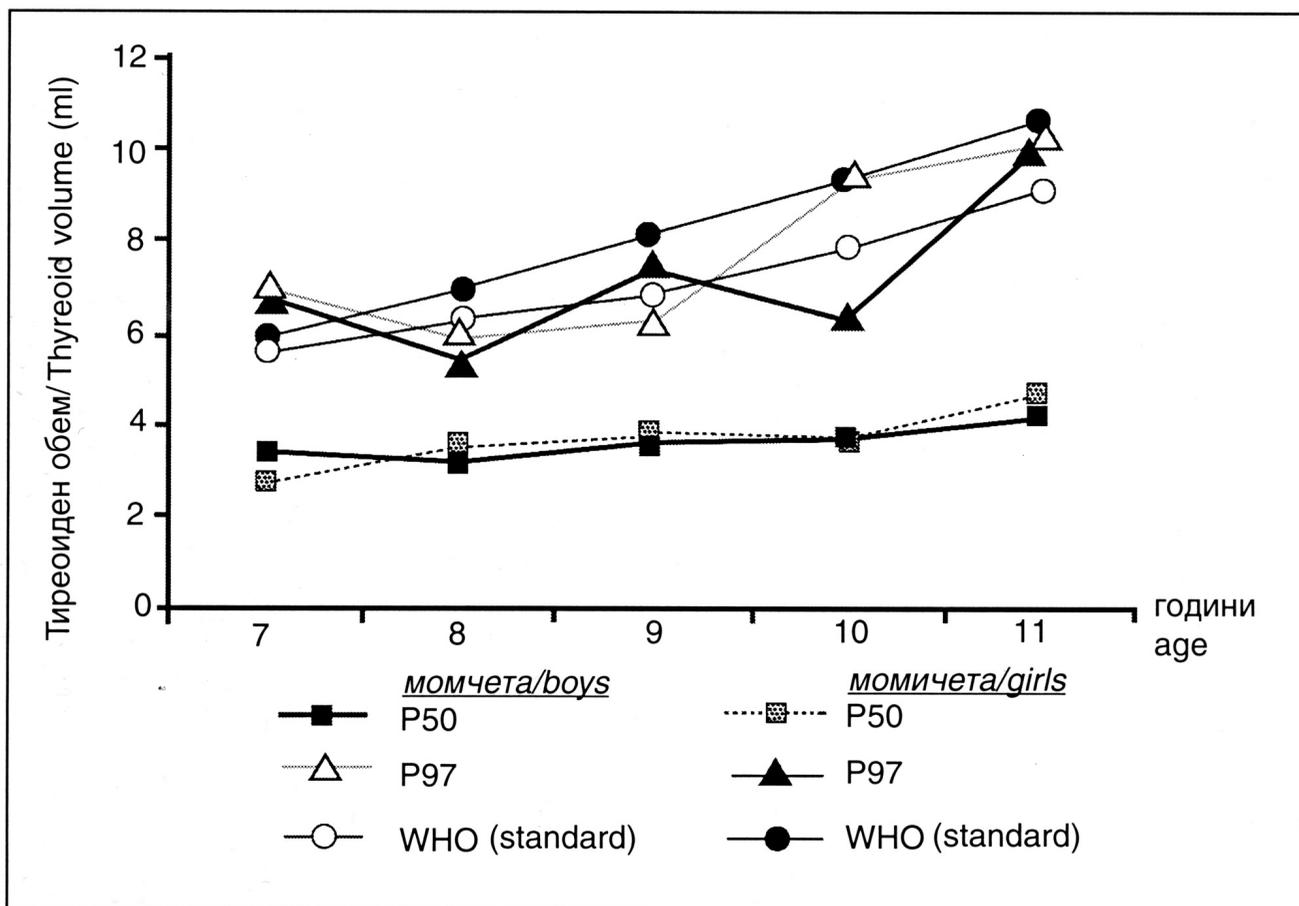
* Стойности надхвърлящи P97 (C3O стандарти, 1997) * Values > P97 (by WHO standards, 1997)

Ехографско изследване на учениците от 7 до 11 г. възраст

Броят на изследваните с ехограф ученици бе 374 – представителна извадка от всички, включени в проучването – 9,5% от целия контингент, по равен брой момчета и момичета. Обемът на щитовидната жлеза, изразен в персентиля (P 50, P 97) за всяка от групите, е представен на (Табл. 2). Съпоставени спрямо стандартите на СЗО за максимален обем (P 97), данните показват по-високи средни стойности за момчетата на 7, 10 и 11 г. възраст и за 7 г. момичета. При останалите групи средните стойности са по-ниски от максималните за съответния пол и възраст (фиг. 1)

Броят на момчетата, чийто тиреоиден обем надхвърля максималния е 7 от общо 186 изследвани – 3,7%, а този на момичетата – 1/188 или

0,5%. Общият брой на същите случаи от двата пола е 8 / 374 или 2,1% от всички изследвани ученици. Разпределението на ехографските обеми е представено на (фиг.1), а относителният дял и разпределението на индивидуалните стойности – на (фиг. 2).



Фигура 1. Средни и максимални стойности на тиреоидните обеми /P50,P97/ според пола и възрастта.
Figure 1. Mean and maximal thyroid volumes (P 50, P 97) according to sex and age.

Йодурия. Данните от йодния анализ на уринните проби от 806 ученици, представени на таблица 3, показват, че медианата за цялата група е 198 mcg/L, с минимална и максимална стойност съответно 6 и 700 ml. Средната стойност на йодна екскреция е близка до медианата – 211,3 mcg/L, със значително стандартно отклонение (84,4)

Таблица 3. Стойности на уринната йодна екскреция при ученици 7 - 11 г по региони

Table 3. Iodine excretion in urine (mcg/L) in SAC(7 - 11 yr) in different regions

Област Districts	Брой /n/	Медиана Mediane (mcg/L)	Средна/ Mean (mcg/L)	SD
Габрово	104	220	232,8	88,8
Добрич	40	246,5	256,2	110,2
София-град	89	162	179,8	80,6
Плевен	40	240	248,2	94,3
Пазарджик	90	173,5	197,5	91,2
София-област	90	182	192,5	73
Смолян	90	204	219,5	99,5
Ловеч	86	198	209,2	79,8
Враца	90	203	208,3	72
Благоевград	90	212	205,6	95,6
ОБЩО/ TOTAL	809	198	211,3	89,4

Таблица 4. Честота на разпределение (%) по дискриминативни критерии на йодурията при ученици за периода 1994-2003.

Table 4. Discriminative distribution of Ioduria over the period 1994-2003.

Ученици (SAC)	Кюстендил и Пловдив Kyustendil Plovdiv	Смолян Smolian	Национално Изследване National survey	Дом майка и дете	София Sofia	София Sofia	Национално Изследване National survey
Година (year)	1994	1995	1996	1999	2001	2002	2003
Брой изследвани (n)	217	98	1028	109	309	211	809
Йодурия (mcg/L) – ioduria							
< 100	86	35,4	42,8	46,7	23,3	33,2	6,9
< 50	43	11,1	9,6	17,1	4,2	8,5	0,8
< 20	9,7	0	0,8	1,9	0,6	0,5	0

Персентилната дистрибуция на йодурията при учениците – 2003 г. показва значително изместване към високите стойности на екскреция както в районите без йоден дефицит, така и в йод-дефицитните райони (Табл. 3)

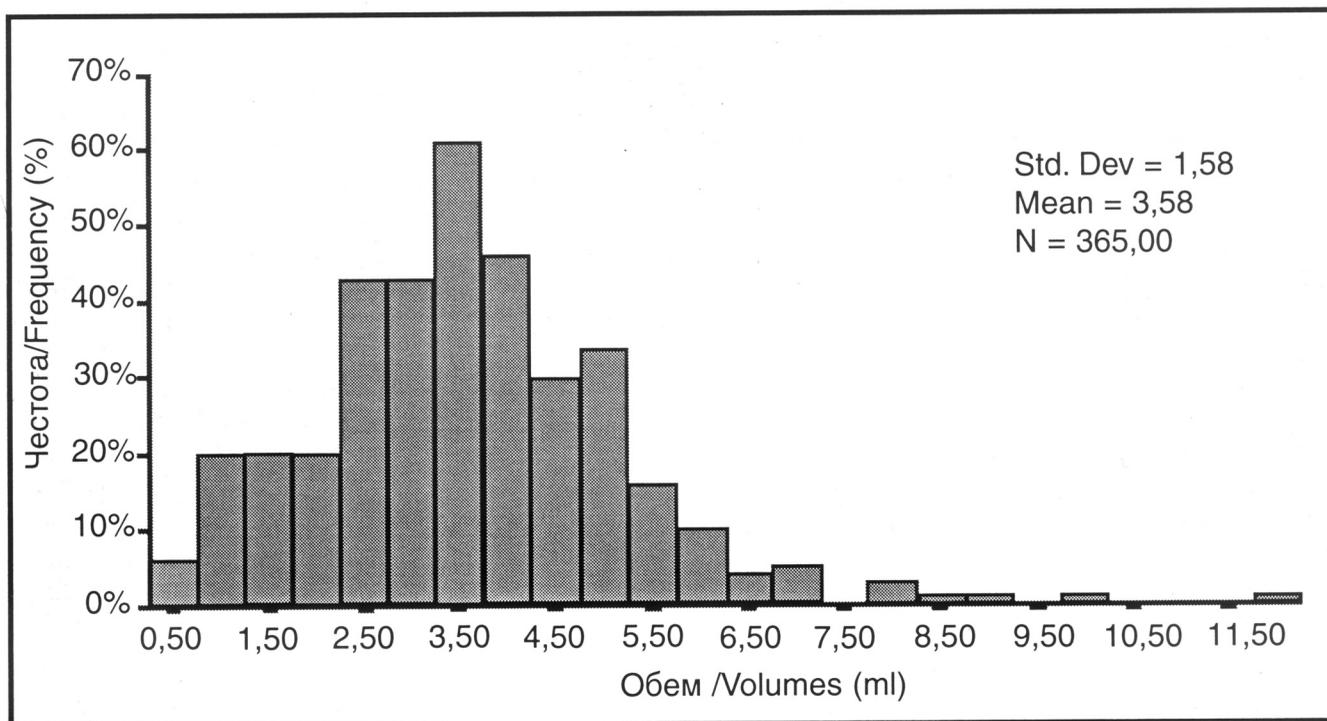
Йоден статус и обем на щитовидната жлеза при бременни жени

Йодната екскреция с урината бе изследвана при 355 бременни в 8 района (6 ендемични и 2 неендемични), всички във втората половина на бременността. Медианата за цялата група е 165 mcg/L, при средна стойност 183 + -95,7mcg/L. Разпределението по дискриминативни критерии показва, че само 15,2% от изследваните са с йодурия < 100 mcg, а 11,5% са със стойности > 300 mcg/L; останалите (72,4%) са с йодна екскреция в оптималния интервал – от 100 до 300 mcg/L. (Табл. 5).

Обемът на щитовидната жлеза бе определен ехографски при 200 бременни от 6 района, като за целта бяха използвани общоприетите нормативи за еутиреоидни небременни жени от райони с достатъчен йоден прием. За цялата изследвана група P 97 е 19,1 ml, което надхвърля съответния стандарт за максимален обем (18 ml). Относителният дял на случаите с увеличен обем на жлезата е относително нисък – 8%.

Изследване на солта за йодно съдържание на ниво домакинство

Резултатите от изследването на 674 проби показват средни стойности на калиев йодат (KIO₃) в интервала 37,4 – 51,8 ppm, с медиана съответно 35,7 ppm и 52,6 ppm. Само 4,2% от всички проби са със съдържание на йод под долната граница



Фигура 2. Относителен дял и разпределение на индивидуалните стойности за тиреоиден обем (мл).
Figure 2. Frequency and distribution of individual thyroid volumes (ml).

на българския стандарт (28 ppm). Високи стойности, надхвърлящи горната граница на стандарта (55 ppm) показват 9,6% от пробите. Относителният дял на домакинствата, използващи йодирана сол над 15 ppm/kg съгласно международните критерии, е 97,8%, а този за използването на йодирана сол съгласно Българския държавен стандарт е 86,2%.

ОБСЪЖДАНЕ

Сравнението на получените данни от клиничното изследване чрез оглед и палпация на щитовидната жлеза със съответните данни от пред-

шестващото национално проучване показва двукратно намаление на болестността от ендемична гуша при учениците от 7 до 11 г. възраст, която възлиза средно на 14,4% през 2003 г., срещу 25,1% през 1998 г. За някои ендемични области разликите са още по-изразени, като в два от тях (Благоевград и Габрово) болестността е снижена под установената долна граница за наличие на ендемия – 5% за децата от 7 до 10 г. В други области (Ловеч, Смолян) процентът остава относително по-висок, въпреки високо-нормалните средни стойности на йодурията – около 200 mcg/L.

Таблица 5. Разпределение на йодурията по дискриминативни критерии при бременни жени.
Table 5. Distribution of iodine excretion values in pregnant women by discriminative criteria.

Ioduria (mcg/L)	Общо/ Total	Области / Areas							
		Габрово	Добрич	Плевен	Пазарджик	Смолян	Ловеч	Враца	Благоевгр.
< 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
< 50	0,8	4,0	0	0	2,8	0	0	0	0
< 100	15,2	32,0	6,1	22,2	22,2	19,2	7,4	8,0	11,6
100-299	72,4	60,0	83,7	73,0	65,3	65,4	59,3	82,0	79,1
> 300	11,5	8,0	10,2	4,8	12,5	15,4	33,3	10,0	9,3

Причина за това могат да бъдат локални и различни допълнителни фактори (2,3,19).

Общата структура на болестността за цялата контингент и за отделните райони е изключително благоприятна. Случаите с нодозни форми и струма II-ра степен са едва 0,4%, докато всички останали (14%) са нискостепенни дифузни хиперплазии от т-ва степен (по СЗО). Анализът на резултатите показва липсата на значими разлики в процентите между двата пола, но такива има между отделните възрастови групи. Налице е очертана тенденция за увеличение на относителния дял на струмите с увеличението на възрастта – от 8,6% при 7 годишните до 16,3% при 10 г. деца от ендемичните райони. Подобни са резултатите и за неендемичните райони, съответно 3,1% и 12,5%. Обяснение на този факт трябва да се търси в ролята на ендогенните струмигенни фактори, които са независими от йодния дефицит и са свързани с препубертетния тласък в растежа и развитието, респективно с промените в антропометричните показатели, имащи отношение към обема на щитовидната жлеза (5).

Данните от ехографското изследване са от основно значение за реална оценка на гушавостта. Ехографията е обективен метод, който елиминира субективните грешки, допускани неизбежно при клинично определяне на размерите (степената) на струмата, особено при преобладаване на нискостепенните хиперплазии (струма I-A ст.) и при гранични размери на жлезата в детска възраст. Ето защо, съгласно критериите на СЗО, реалната честота на болестността от гуша на популационно ниво следва да се отчита главно според средните ехографски обеми на жлезата, които надхвърлят 97-ия персентил на референтните стойности за съответната възраст на децата, тяхния пол и телесната им повърхност (20). Данните получени при настоящето проучване върху представителна извадка ученици от 7 до 11 г. възраст показват, че само 2,1% от тях имат обем на жлезата над Р 97 – далеч по-нисък процент от този, над който се приема наличие на ендемия (5%). Също нисък е и относителният дял на бременните жени, които имат тиреоиден обем над Р 97 (8%). Най-важният показател за реален йоден прием на популационно ниво при групи със сходни физиологични характеристики (деца, бременни и др.) е йодната екскреция с урината

(ICCIDD, UNICEF, WHO – 2001). Йодурията, която е най-динамичният и адекватен биоиндикатор за оценка на йодния статус наред с нивото на йод в солта за консумация от населението, се приема за основен критерий при епидемиологичните проучвания (21). Проведените у нас изследвания през последните 10 години показват прогресивно нарастване на показателите на йодна екскреция (10,11).

Резултатите от настоящето национално проучване, получени при ученици от 7 до 11 г. възраст, потвърждават тази тенденция: медиана – 198 mcg/L (през 1996 г. – 111 mcg/L) и средна стойност на йодурия 211,3 + -89,4mcg/L. Относителният дял на случаите с йодурия < 100 mcg/L (дискриминативната долна граница за нормален йоден прием) през 2003 г. е едва 6,9%, а този на случаите < 50 mcg/L – 0,8%.

При бременните жени медианата е по-ниска – 165 mcg/L в сравнение с тази при учениците (средна стойност на йодна екскреция 183 + -95,7 mcg/L). Персентилното изместване към по-високи стойности при тях, установено при това проучване, трябва да се свърже с физиологично повишената гломерулна филтрация, която е характерна за бременността и изисква по-висок дневен прием на йод. Значение има също повишеният клирънс на йода в тиреоидеята на майката и плода, както и ускореният му метаболизъм (turnover), определящ при определени условия повишена стимулация на жлезата от хипофизарния тиреостимулиращ хормон (ТСХ) и хорионгонадотропина от плацентата (16). Получените данни за по-висок спрямо стандарта (18 ml) среден обем на жлезата през втората половина на бременността – 19,1ml, подкрепя горното становище. Трябва да бъде отчетен също фактът, че 42% от изследваните жени са провеждали допълнителна суплементация с калиев йодид (таблетки „Антиструмин“). За районите с йоден дефицит този процент е реално по-висок, тъй като в изследваната група са включени и жени от райони без йоден дефицит, при които допълнителна профилактика с Антиструмин не се изисква и не е била провеждана. Освен това, част от бременните са взимали таблетки, съдържащи йод заедно с поливитамини и различни микроелементи („Матерна“ и др.), вместо „Антиструмин“. Ето защо, получените данни относно йодурията при бременни трябва да бъдат критич-

но интерпретирани. Реално при тях тя е значимо по-ниска в сравнение с тази при 7-11 г. деца от същите райони, макар и да остава в референтните граници за небременни жени (международни норми за бременни все още не са приети) (12). Тя вероятно би била още по-ниска ако не е била провеждана допълнителна йодна суплементация при част от тях. Това дава достатъчно основания да бъде препоръчан допълнителният прием на йодни препарати за всички бременни жени в райони с доказан йоден дефицит, както е в повечето развити страни (17). Същият трябва да остане и в бъдеще задължително изискване, като бъде осигурен безплатно от държавата, съгласно действащото ПМС и свързаните с него разпоредби. Това изискване не е обосновано за бременните от останалите райони (т. н. неендемични), нито за учениците в досегашните ендемични огнища, поради установените за тях данни показващи високо-нормални стойности на йодурията и нормални ехографските обеми на щитовидната жлеза.

Заключение. Обобщаването на всички данни от настоящето национално проучване показва, че йодният статус в ендемичните райони през последните години е рязко подобрен и към 2003 г. е в пълно съответствие с възприетите международни норми. Това се отнася както за йодирането на солта, така и за йодурията, която е основен биоиндикатор за адекватност на йодния прием на популационно ниво. В резултат е налице съществено подобрене на структурата на гушавостта при таргетните групи деца, успоредно със снижение на болестността, преценявана по обективни (ехографски) критерии – средно за страната 2,1 %, което е значително под границата за наличието на ендемия (5 %). Получените данни потвърждават ефективността на стратегията за универсално прилагане на йодирана сол, възприета от СЗО и от българските институции. Бъдещето изисква строг контрол върху изискванията на националната програма и върху основните параметри на йодния статус в йоддефицитните райони. Едновременно с това необходимо е да бъде проучена ролята на някои регионални или допълнителни фактори, които могат да оказват влияние върху тиреоидния и здравния статус на населението успоредно или независимо от йодния дефицит.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Пенчев Ив.: Ендемичната гушавост в България /монография/, *Мед. Физк.*, София, 1961, 1 - 20
2. Лозанов Б., С. Хубавешки: Йод и щитовидна жлеза, *Съвр. Мед.*, XLII, 1991, 6, 31-33
3. Лозанов Б.: Съвременни екологични фактори на гушавостта, *Хиг.Здравеоп.*, XXXV, 1992, 6, 45 - 48
4. Лозанов, Б, С. Хубавешки, Р. Ковачева, Р.Б.Иванова, Л.Б.Иванова, Г.Кирилов, Е. Апостолова: Ранни ефекти на адекватната йодна суплементация върху показателите на йодния дефицит в Смолянски ендемичен район, *Ендокринология*, 1, 1996, 2, 39 - 45
5. Лозанов Б.: Йод-дефицитни заболявания, в „*Ендокринология*“ (Ред. Б. Лозанов), ТИЛИА и Акад.Изд. „Марин Дринов“, София, 2000, 303 - 310
6. Иванова Р.Б., Г.Кирилов, Л.Б.Иванова, Б.Лозанов: Оценка на тиреоидния статус при бременни жени при условия на профилактика с йодирана готварска сол, *Ендокринология*, VIII, 2003, 1, 34 - 39
7. Lozanov B, T. Staikov, D.Koev, S. Hubaveshki: Späterergebnisse der Iodprophylaxe in einige endemischen Siedlungen / in: Aktual Interdisziplinäre Probleme des Iodmangels/ *Sonderdruck, Berlin*, 1989, 226 - 229
8. Peneva L., B. Lozanov, D. Koev: Status of iodine nutrition in Bulgaria, in: Iodine Deficiency in Europe (Eds.: F. Delange, J.Dunn, D.Glinoer), *Plenum Press, New York, NATO - ASI series*, 241, 415 - 419
9. Lozanov B., L.Ivanova, Z.Timcheva, M.Vukov, R.Kovatcheva, R.B.Ivanova, S. Hubaveshki: Iodine status and goitre prevalence in Bulgaria: current epidemiological studie, *ETA Ann.Meet., Edinburgh, 2003, Abstr.*, p.94
10. Ivanova L.B., B.Lozanov, Zv.Timcheva, M.Vukov, B.Boeva: Urinary iodine in IDD monitoring in Bulgaria, 8th World Symposium, Vol.2 (Ed. M.Geertman), *Elsevier, Amsterdam*, 2000, 1249 - 1250
11. Ivanova L.B., R.B.Ivanova, P.Dimitrov, R.Kovatcheva, B.Lozanov: Urinary iodine concentration and thyroid volume in schoolchildren of Sofia: evaluation of effectiveness of salt iodization, *Centr.Europ. J.Occup. Environ.Med.*, 8, 2002, 4, 263 - 269
12. Barnett C, T.Visser, F.Williams et al: Inadequate iodine uptake of 40% of pregnant women from a region in Scotland, *J. Endocrinol. Invest.*, 25, suppl.to No 7, 2002, 90-91 (abstract)
13. Delange F, G. Benker, Ph.Caron et al: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency, *Europ. J. Endocr.*, 1997, 136, 180 - 187
14. Delange F, Iodine Deficiency in Europe anno 2002, *Thyroid Internat.* (Merck Darmstadt), 5 - 2002
15. Dunn JT, H.Myers, AD Dunn: Simple method for assessing urinary iodine including preliminary description of a new rapid technique, *Exper. Clin. Endocrinol. Diab.*, 1997, 106, suppl.3, S10 - S12

16. Glinoe D.: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology, *Endocrin. Rev.*, 18, 1997, 404 - 433

17. Hess SY, MB Zimmerman, T.Torresani, H.Burgi and RF Hurrell: Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of school children and pregnant women, *Europ. J.Clinic.Nutr.*, 2001, 55, 162 - 166

18. IDD Newsletter: Europe is Still Iodine Deficient! Vol. 18 (4), November 2002, 51 - 55

19. Zimmermann MB, P.Adou, T.torresani et al: Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency, *Europ.J.Clin.Nutr.*, 54, 2000,209-213

20. WHO, ICCIDD: Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6 - 15 years, *Bull.WHO*, 1997, 75(2): 95 - 97 WHO, UNICEF, ICCIDD: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination,(A guide),Second edition, 2001

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Боян Лозанов
Клиничен център по ендокринология - СБАЛЕНГ
ул. Дамян Груев № 6, София 1303
Тел./факс: (02) 987-41-45

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Bojan Lozanov,
Clinical Centre of Endocrinology,
6, Damjan Gruev str., 1303 Sofia, Bulgaria
Fone/Fax (+ 359) 2 987 4145
E-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

Оценка на факторите, допринасящи за нормализиране на кръвното налягане след оперативно лечение при болни с първичен алдостеронизъм

С. Захариева, Г. Ганчев, М. Орбецова, К. Калинов¹

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София
Нов Български университет, София¹

Evaluation of the factors contributing to the blood pressure normalization after surgery of patients with primary aldosteronism

S. Zacharieva, G. Ganchev, M. Orbetzova, K. Kalinov¹

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia
¹New Bulgarian University – Sofia

Резюме

При болни с първичен алдостеронизъм артериалната хипертония често персистира след провеждането на адrenaлектомия, дори при постигане на нормакалемия. Цел на настоящото проучване е да се определят факторите, свързани с възстановяването на нормалното кръвно налягане след адrenaлектомия при болни с първичен алдостеронизъм в резултат на аденом на Conn. Проведено беше ретроспективно проучване в един клиничен център на 34 диагностицирани и оперирани болни с първичен

Abstract

Arterial hypertension in patients with primary aldosteronism often persists after adrenalectomy even after achieving normotension. The goal of the present study was to determine the factors related to the recuperation of the normal blood pressure after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism, caused by Conn adenoma. We conducted a retrospective study on 34 patients diagnosed with primary aldosteronism and operated in the Clinical Center between 1982 and 2002. Normotension (blood pressure < 140/90 mm Hg)

чен алдостеронизъм за периода 1982-2002г. Нормотония (кръвно налягане < 140/90 mm Hg) без прием на антихипертензивни медикаменти) беше установена при 22 от 34 болни (64,8 %). Въз основа на проведенения логистичен регресионен анализ вероятността за нормализирането на кръвното налягане е по-голяма при млади пациенти и малка давност на хипертонията. Леко изразената изходна хипертония, при която не се налага предоперативен прием на повече от два антихипертензивни медикамента, липсата на успоредно протичаща есенциална хипертония и нормалното телесно тегло са фактори, благоприятстващи отзвучаването ѝ. Клиницистите трябва да имат предвид рисковите фактори, свързани със следоперативното персистиране на хипертонията, въпреки че при конкретния пациент не е възможно точното предвиждане на вероятността за нормализиране на КН.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, следоперативна нормотония

УВОД

Първичният алдостеронизъм – синдром, характеризиращ се с хипертония, ниско ниво на плазмената ренинова активност (ПРА) и повишена секреция на алдостерон е описан за първи път от Conn през 1955г. (3). Въпреки, че първоначално честотата на първичния алдостеронизъм се определя между 0,05 и 2,2 % от болните с артериална хипертония (АХ) (10,19), по-нови данни показват че тя е значително по-висока – 5 %-13 % (8,14,17,22). Първичният алдостеронизъм е може би най-често срещаната форма на вторична хипертония (8,11).

При 30 % до 60 % от случаите първичният алдостеронизъм се причинява от надбъбречен аденом, произвеждащ алдостерон (аденом на Conn, синдром на Conn). Едностранната адреналектомия в много случаи води до пълна ремисия на заболяването (2,4,7,9,12,13,16,20,22). Нерядко хипертонията се запазва след адреналектомията, дори при възстановяване на нор-

without taking antihypertensive drugs whatsoever) was achieved in 22 out of 34 patients (64,8%). The probability of blood pressure normalization, based on the conducted logistic regression analysis, higher in was the younger patients and when the duration of the hypertension was short. The mild initial hypertension, which did not require administration of more than two antihypertensive drugs, the lack of parallel essential hypertension and normal weight was factors conducive to the neutralization of the disorder. The clinicians should consider the risk factors associated with the persisting post-surgery hypertension, although it is not possible to predict the probability of blood pressure normalization in the individual patient.

KEY WORDS: – primary aldosteronism, postsurgical normotension

малното серумно ниво на калия.

Основната цел на настоящото ретроспективно проучване при болни с първичен алдостеронизъм е да се направи оценка на факторите, свързани с възстановяване на нормалното кръвно налягане (КН) след провеждане на адреналектомия.

МЕТОДИ

Пациенти

В проучването бяха обхванати всички пациенти с първичен алдостеронизъм, преминали през Клиниката по Хипоталамо-Хипофизарни, Надбъбречни и Гонадни заболявания и Клиниката по Ендокринна Хирургия за периода 1982-2002г. Историите на заболяването на болните бяха разгледани ретроспективно. Беше разработена специална компютърна програма с помощта на Microsoft Access, в която бяха въведени данните на преминалите пациенти (анамнеза, статус, параклинични изследвания, опера-

тивни протоколи, хистологична диагноза и всички налични данни за следоперативния период). Диагнозата беше поставяна по типичната клинична картина, наличието на спонтанна хипокалемия (серумен калий $< 3.5 \text{ mmol/L}$), лесно извяваща се хипокалемия на диуретична терапия, хиперкалиурия (калий в 24 ч. урина $> 30 \text{ mmol}$); характерната хормонална констелация - ниска плазмена ренинова активност и висока плазмена концентрация на алдостерон, съчетани с липса на стимулация над 50% при ортостатичния тест и данните от компютърната томография на надбъбречните жлези. Ретроспективно беше изчислено отношението плазмен алдостерон към плазмена ренинова активност (ng/ml/h) – ПА/ПРА в изправено положение на тялото. Стойност > 30 се приема суспектна за първичен алдостеронизъм (5). При всички болни беше извършена едностранна адреналектомия и диагнозата беше потвърдена хистологично.

Плазменият алдостерон и ПРА бяха определяни радиоимунологично с търговски набори. Преди изследването медикаментозната терапия с АСЕ инхибитори, бета-блокери и диуретици беше прекратена за една седмица, а със спиронолактон – поне за един месец. Не беше прекратяван приемът на медикаменти, които не повлияват съществено нивата на изследваните хормони – алфа-блокери, централни алфа2-агонисти или калциеви антагонисти.

Всички болни бяха хоспитализирани поне еднократно след извършване на оперативната интервенция. Хоспитализациите се извършваха на 3-ти, 6-ти месец, 1-ва година, а след това – 1 път годишно. Възстановяване на нормотонията се дефинираше като кръвно налягане $< 140/90 \text{ mm Hg}$ без лечение с антихипертензивни медикаменти.

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

За изучаване на връзката между КН и индивидуалните характеристики на всеки пациент беше използван моделът на едномерна логистична регресия. На базата на логистичната регресия беше изчислено отношението на шансовете (odds ratio) и неговия 95% доверителен интервал. Навсякъде нивото на значимост беше предварително фиксирано на 0,05. Статистическите анализи бяха направени чрез статистическия пакет SPSS, версия 11.

РЕЗУЛТАТИ

Пациенти

Между 1982г. и 2002 г., в Клиниката по Хипоталамо-Хипофизарни, Надбъбречни и Гонадни заболявания и Клиниката по Ендокринна Хирургия са преминали 34 пациенти (22 жени и 12 мъже) с първичен алдостеронизъм в резултат на аденом на Сопп. След предоперативна подготовка със спиронолактон и при необходимост други антихипертензивни медикаменти (калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори) беше извършена едностранна адреналектомия. Следоперативно при всички болни беше отчетено нормализиране на серумния калий. Средната продължителност на проследяването на болните след операцията беше 130 месеца (12-220 месеца).

Фактори свързани с възстановяване на нормалното КН.

Всички резултати са представени на Табл. 1. Възстановяване на нормално кръвно налягане ($< 140/90 \text{ mm Hg}$ без да се налага приемане на антихипертензивни медикаменти) беше постигнато при 22 от 34 болни (64,8%) още на третия месец след операцията. При останалите пациенти – 12 от 34 (35,2%), беше подобрен контролът над хипертонията (дефиниран като понижаване на КН спрямо предоперативното или нормализиране на КН при прием на два или по-малко антихипертензивни медикамента за периода на проследяването).

Логистичният модел показва значима връзка между нормализирането на КН и по-младата възраст (под 50 години; $p < 0,001$), по-малката давност на хипертонията (под 5 години; $p < 0,002$), липсата на фамилна обремененост с хипертония ($p < 0,005$). Допълнителните фактори, които бяха статистически значимо свързани с възстановяването на нормотонията, са изходно КН под 160 mmHg за систоличното ($p < 0,005$) и 100 mmHg за диастоличното ($p < 0,05$), предоперативен прием на два или по-малко антихипертензивни медикамента ($p < 0,05$), давност на хипокалемията под 1 година ($p < 0,03$) и индекс на телесна маса (ИТМ) под 25 ($p < 0,01$). Не се установи статистически значима връзка между нормализирането на КН и пола, предоперативното ниво на серумния калий, допълнителното приемане на препарати, съдържащи калий и отношението плазмен алдостерон (ng/dl):ПРА(ng/ml/час).

Таблица 1. Анализ на факторите, свързани с възстановяване на нормалното КН при 34 болни с аденом на Conn.

Table 1. Analysis of the factors, associated with the Blood Pressure normalization in 34 patients with Conn adenoma'

Показатели Parameters	Възстановяване на нормално КН		Odds ratio	Праг	Значимост
	Да/Yes	Не/No			
Брой(%) Number(%)	22 (64,8%)	12 (35,2%)			
Жени/мъже Females/males	13/9	9/3	0,48		ns
Възраст (год.) Age(years)	36,63 ± 9,06	52,91 ± 4,79	105	50 години	p < 0,001
ИТМ (кг/м2) BMI	23,82 ± 3,25	27,98 ± 4,51	8	25	p < 0,01
Давност на АХ (год.) Duration of AH (years)	5,68 ± 4,32	13,08 ± 6,62	19,25	5 години	0,002
Давност на хипокалемията (год.) Duration of hypokalaemia (years)	1,24 ± 0,75	2,16 ± 1,26	5,33	1 година	p < 0,03
Предоперативно лечение с ≤ 2 хипотензива (брой/%) Pre-operative treatment with ≤ 2 hypotensives-n(%)	14 (63,6%)	3 (25%)	10,44		p < 0,05
Фамилна обремененост с АХ на 1-ва ст. (брой/%) Family history of AH in 1 st degree relative - n (%)	9 (40,9%)	11 (91,7%)	15,88		p < 0,005
Предоперативно лечение с К (брой/%) Pre-operative treatment with Potassium K (n%)	4 (18,1%)	10 (83%)	3,2		ns
Систолично КН Systolic BP(mmHg)	168,63 ± 17,74	183,33 ± 14,35	16,76	160 mmHg	p < 0,005
Диастолично КН Diastolic BP(mmHg)	100,22 ± 12,09	108,83 ± 6,68	12,18	100 mmHg	p < 0,05
Серумен К (mmol/l) Serum K Potassium	3,26 ± 0,52	3,08 ± 0,44	1,3	3,0 mmol/l	ns
ПА/ПРА - прав PA/PRA - standing (ng/dl:ng/ml/h)	43,45 ± 2,89	50,51 ± 3,43	0,87	40	ns

Стойностите са представени като средни ± SD

The data are presented as mean ± SD

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване показва, че за времето на наблюдение КН се е нормализирало при около 65% от пациентите с първичен адостеронизъм, претърпели адреналектомия. При останалите болни се установи само понижаване на КН спрямо това преди операцията. Процентът на болните, при които беше постигнато нормализиране на КН, се доближава до този, представен в други проучвания (2,21). Някои автори посочват значително по-нисък процент на нормализиране на КН при праг за нормотония, подобен на нашия. Blumenfeld и сътр., 1994 (1) намират в 35%, а Sawka и сътр., 2001 (15) – в 33% възстановяване на нормалното КН. В цитираните проучвания нормотония е постигната при болни с липса на фамилна обремененост с хипертония и при тези, които предоперативно са лекувани с 2 или по-малко антихипертензивни медикамента.

Трябва да отбележим, че в някои проучвания като критерии за нормално КН се приемат стойности под 160/95 mmHg (2,12). Ние сме се ръководили от последните указания на Европейското дружество по хипертония (6), поради което дефиницията ни за нормотония е следоперативно кръвно налягане по-ниско от 140/90 mm Hg без приемане на антихипертензивни медикаменти.

Нашите резултати показват, че възстановяване на нормално КН може да се очаква на първо място при по-млади болни и при по-малка давност на хипертонията. По-голяма вероятност за възстановяване на нормотонията съществува при по-ниски предоперативни нива на систоличното и диастоличното КН, по-малка продължителност на хипокалемията, както и при по-нисък ИТМ. Болните без фамилна обремененост с АХ и тези, които са приемали по-малко от 2 антихипертензивни медикамента предоперативно, също имат по-голям шанс да нормализират кръвното си налягане. Подобни изводи се правят и от други автори (1,2,9,12,13,18). Фамилната обремененост с АХ при първичен адостеронизъм е свързана с персистиране на високото КН след адреналектомия (12), вероятно поради паралелно съществуваща есенциална хипертония (9).

Повишеното съотношение на концентрацията на плазмен адостерон към ПРА може би отразява по-висока степен на автономност на адостеронова секреция, която се коригира след операцията. За разлика от други автори (1), ние не установихме съществена зависимост между съотношението ПА/ПРА и нормализирането на КН. Не намерихме предиктивна стойност на нивото на серумния К и/или на допълнителното приемане на калиеви препарати относно вероятността за възстановяване на нормотонията.

Нашето проучване обхваща сравнително голям брой болни, диагностицирани и лекувани в един клиничен център. Това ни даде възможност да изучим стохастичната връзка между КН и голяма част от факторите, които оказват влияние върху възстановяването на нормотонията.

В заключение, едностранната адреналектомия при болни с аденом на Сопп води до нормализиране на КН при около 65% от случаите. Нормотония е постигната при малка давност на хипертонията и при млади пациенти. Леката изходна хипертония, при която не се налага предоперативен прием на повече от два антихипертензивни медикамента, липсата на успоредно протичаща есенциална хипертония и нормалното телесно тегло са благоприятни фактори за отзвучаването ѝ. Клиницистите трябва да имат предвид рисковите фактори, свързани със следоперативното персистиране на хипертонията при първичен адостеронизъм, въпреки че при конкретния пациент не е възможно да се предвиди с абсолютна точност вероятността за нормализиране на КН.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1994;121:877-85.
2. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg.* 1996;131:646-50.
3. Conn JW. Pan I. Painting background. Pan II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1955. *J Lab Clin Med.* 1990;16:253-67.
4. Favia G, Lumachi F, Scarpa V, D'Amico DF. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study in 52 patients. *World J Surg.* 1992; 16:680-3; discussion 683-4.
5. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995,18: 495-511
6. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003 21 1011-1053.
7. Irony I, Kater CE, Biglieri EG, Shackleton CH. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens.* 1990;3:576-82.
8. Lim PO, MacDonald TM. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:427-30.
9. Lo CY, Tam PC, Rung AW, Lam KS, Wong J. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg.* 1996;224:125-30.
10. Lund JO, Nieben MD, Giese J. Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;646:54-7
11. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1045-50.
12. Obara T, Ito Y, Okamoto T, Kanaji Y, Yamashita T, Aiba M, et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery.* 1992;112:987-93-
13. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoux M, Wemeau JL, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery.* 1998;124: 1128-33.
14. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using post-captopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertension*, 2002,15:896-902.
15. Sawka AM, Yang WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: Factors associated with normalisation of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*, 2001,135:258-261.
16. Shen WT, Lim RC, Siperstein AE, Clark OH, Schecter WP, Hunt TK, et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. *Arch Surg.* 1999;134:628-31; discussion 631-2.
17. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;17(4):591-605.
18. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:319-22.
19. Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med.* 1979;67:403-13
20. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoaldosteronism. *Vitam Horm.* 1999;57:177-216.
21. Yang WF Jr, Hogan MJ. Renin-independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:97-106;
22. Young WF Jr. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment. *The Endocrinologist.* 1997;7:213-21

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Сабина Захариева
Клиничен център по ендокринология
ул. Дамян Груев 6, София 1303
E-mail: zacharieva@uheg.medicalnet-bg.org

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Sabina Zacharieva
Clinical Center of Endocrinology
6 D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria
E-mail: zacharieva@uheg.medicalnet-bg.org

Характеристика на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет

П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Characteristics of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus

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

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Цел на проучването бе да се определят характерните черти на метаболитния синдром при представителна група на пациенти с тип 2 захарен диабет. 63 пациента (29 мъже, 34 жени) на средна възраст- $52,0 \pm 8,7$ г., продължителност на захарния диабет- $4,8 \pm 3,9$ г., BMI- $31,5 \pm 5,3$ kg/m², с добър гликемичен контрол при лечение с перорални средства и/или диета бяха включени в проучване с крос-секционен дизайн. 15 лица с нормален глюкозен толеранс, съпоставими по възраст- $50,1 \pm 15,4$ г., BMI- $30,9 \pm 6,0$ kg/m² участваха като контроли по отношение на инсулиновата чувствителност. Тя бе определена с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза (M).

Метаболитният синдром беше дефиниран по наличието на ≥ 2 от следните компонента: артериална хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) и/или употре-

Abstract

The aim of the study was to determine the characteristic features of the metabolic syndrome in representative sample of type 2 diabetic patients. 63 patients (29 males, 34 females) of mean age $52,0 \pm 8,7$ yrs, diabetes duration- $4,8 \pm 3,7$ yrs, BMI- $31,5 \pm 5,3$ kg/m², well controlled on oral drugs and/or diet were enrolled in a cross-sectional study. 15 subjects with normal glucose tolerance matched for age- $50,1 \pm 15,4$ yrs, BMI- $30,9 \pm 6,0$ kg/m² served as a control group in terms of insulin sensitivity. It was determined with manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique and expressed as rate of glucose metabolized (M). The metabolic syndrome was defined by the presence of ≥ 2 of the following components: hypertension ($\geq 140/90$ mmHg) and/or use of antihypertensive drugs, BMI ≥ 30 kg/m² and/or waist-to-hip ratio $> 0,9$ in men and $> 0,85$ in women, dyslipidaemia-triglycerides $\geq 1,7$ mmol/

ба на антихипертензивни средства, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ и/или отношение талия/ханш $> 0,9$ при мъжете и $> 0,85$ при жените, дислипидемия-триглицериди $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ и/или HDL холестерол $< 0,9 \text{ mmol/l}$ при мъжете и $< 1,0 \text{ mmol/l}$ при жените и наличие на микроалбуминурия (СЗО критерии, 1999).

Според тези критерии 77,8% от пациентите имаха метаболитен синдром, с по-голяма честота при жените диабетици (88,2%) спрямо мъжете (65,5%). Най-висок бе процентът на пациентите с 2 компонента (40,8%), следван от тези с три (32,7%) и четири компонента (26,5%) на метаболитния синдром. Дислипидемията бе най-честият сърдечно-съдов рисков фактор (83,7% от пациентите с метаболитен синдром). Тя бе на първо място при диабетичите мъже-89,5% и на второ при диабетичите жени-80% със затлъстяването. Артериалната хипертония бе на първо място при диабетичите жени-83,3% и на второ със затлъстяването при диабетичите мъже-68,4%. На четвърто място бе микроалбуминурията. Пациентите с метаболитен синдром се характеризираха със сигнификантно по-високи систолично артериално налягане- 156 ± 24 спрямо $118 \pm 13 \text{ mmHg}$; диастолично артериално налягане- 101 ± 14 спрямо $79 \pm 5 \text{ mmHg}$; BMI - $33,24 \pm 5,98$ спрямо $25,57 \pm 3,01 \text{ kg/m}^2$; обиколка на талията- $105,1 \pm 14$ спрямо $90,5 \pm 9,1 \text{ cm}$ ($p < 0,001$); инсулин на гладно- $16,70 \pm 10,22$ спрямо $8,73 \pm 4,51 \text{ mIU/l}$; триглицериди- $2,36 \pm 1,35$ спрямо $1,25 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$) в сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Инсулиновата чувствителност бе сигнификантно по-ниска на 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 - $6,296 \pm 3,176 \text{ mg/kg/min}$, $p < 0,001$.

В заключение, характерните черти на метаболитния синдром при пациентите с тип 2 захарен диабет бяха инсулинова резистентност, артериална хипертония, цялостно и висцерално затлъстяване и хипертриглицеридемия. Активно лечение на всички рискови фактори се изисква за подобряване сърдечно-съдовата прогноза на тези пациенти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тип 2 захарен диабет, метаболитен синдром, дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност

I and/or HDL cholesterol $< 0,9 \text{ mmol/l}$ in men and $< 1,0 \text{ mmol/l}$ in women and the presence of microalbuminuria (WHO criteria, 1999).

According to these criteria 77,8% of the patients had a metabolic syndrome, with greater prevalence in diabetic women (88,2%) versus men (65,5%). The highest percent of the patients had two components (40,8%), followed by these with three (32,7%) and four components (26,5%) of the metabolic syndrome. Dyslipidaemia was the commonest cardiovascular risk factor (83,7% of the patients with metabolic syndrome). It was in the first position in diabetic men-89,5% and in the second position in diabetic women-80% with obesity. Arterial hypertension was on the first position in diabetic women-83,3% and on the second position in diabetic men -68,4% with obesity. In the fourth position was microalbuminuria. Patients with metabolic syndrome were characterized by significantly higher systolic blood pressure- $156 \pm 24 \text{ v/s } 118 \pm 13 \text{ mmHg}$; diastolic blood pressure- $101 \pm 14 \text{ v/s } 79 \pm 5 \text{ mmHg}$; BMI - $33,24 \pm 5,98 \text{ v/s } 25,57 \pm 3,01 \text{ kg/m}^2$; waist circumference- $105,1 \pm 14 \text{ v/s } 90,5 \pm 9,1 \text{ cm}$ ($p < 0,001$); fasting insulin- $16,70 \pm 10,22 \text{ v/s } 8,73 \pm 4,51 \text{ mIU/l}$; triglycerides- $2,36 \pm 1,35 \text{ v/s } 1,25 \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$) in comparison with the patients with no metabolic syndrome. Insulin sensitivity was significantly lower in patients with metabolic syndrome- M - $3,088 \pm 1,839$ compared to patients without metabolic syndrome- M - $6,892 \pm 3,362$ and control group- $6,296 \pm 3,176 \text{ mg/kg/min}$, $p < 0,001$.

In conclusion, characteristic features of metabolic syndrome in the patients with type 2 diabetes were insulin resistance, arterial hypertension, overall and visceral obesity and hypertriglyceridaemia. Active treatment of all risk factors is required to improve cardiovascular prognosis of these patients.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidaemia, arterial hypertension, insulin resistance

Метаболитният синдром увеличава трикратно риска от коронарна сърдечна болест, миокарден инфаркт и мозъчен инсулт (10). Той се превръща в нов световен синдром, поразявайки 20-30% от хората в зряла възраст (7). Всеки 6 европеец и около 47 милиона американци имат признаци на метаболитен синдром. Някои от компонентите му – затлъстяване, захарен диабет и артериална хипертония се определят като болести на 21 век (5). Приблизително 10% от лицата с нормален глюкозен толеранс, 40% от тези с нарушен глюкозен толеранс и 70% от пациентите с тип 2 захарен диабет имат метаболитен синдром (12). Световната здравна организация отдели специално внимание на синдрома, въвеждайки дефиниция, която позволява идентифициране на рисковите индивиди и своевременно лечение (19).

Цел на настоящето проучване бе да се определят характерните черти на метаболитния синдром при представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

63 пациента с тип 2 захарен диабет, на средна възраст $52,0 \pm 8,7$ г., продължителност на захарния диабет $4,8 \pm 3,9$ г., индекс на телесна маса $31,5 \pm 5,3$ kg/m², с добър гликемичен контрол при лечение с перорални медикаменти и/или диета участваха в проучване с крос-секционен дизайн. Критериите за изключване бяха лечение с инсулин, сърдечно-съдова болест - исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт или мозъчен инсулт в предшестващата 6 – месечен период и периферна съдова болест, както и тежки усложнения от микроангиопатичен тип - пролиферативна ретинопатия, автономна кардиомиопатия и клинично изявена нефропатия с хронична бъбречна недостатъчност. Характеристиката на пациентите според пола е представена на (Табл. 1). 15 лица с нормален глюкозен толеранс (СЗО критерии), напълно съпоставими с изследваните пациенти, на средна възраст $50,1 \pm 15,4$ г., BMI $30,9 \pm 6,0$ kg/m², участваха като контроли по отношение на инсулиновата чувствителност. Тя беше определена с мануална хиперинсулинемична

еугликемична кламп техника. Тестът бе извършен сутрин на гладно, като след изходното определяне на кръвната захар, плазмената инсулинова концентрация бе рязко покачена с първична по-висока инсулинова инфузия и след спадане на кръвната захар до 5 mmol/l, а за лицата с нормален глюкозен толеранс – на 10 min бе продължена трайната инсулинова инфузия (40 mU/m²/min) за период от 2 часа. Кръвната захар бе изследвана на 5 минутни интервали и поддържането ѝ на ниво 5 mmol/l бе осъществено с 20% разтвор на глюкоза, като количеството инфузирана глюкоза бе определено според нивото на кръвната захар, по принципа на отрицателната обратна връзка. При постоянните (steady-state) условия на хиперинсулинемия и еугликемия, при които ендогенната инсулинова секреция и чернодробната продукция на глюкоза са потиснати, количеството инфузирана глюкоза е еквивалентно на количеството метаболизирана глюкоза (M) и е мярка за чувствителността на тъканите, главно мускули към инсулин (4).

Плазмената глюкоза бе изследвана на Beckman глюкозен анализатор. Серумният инсулин бе определен чрез имуно ензимен метод (MEIA, Abbott, IMX, USA, референтна граница $2-25$ mIU/l). Общият холестерол и триглицериди бяха определени чрез ензимен метод (Roche Diagnostics, Cobas Mira Plus Analyzer), HDL холестеролът – след преципитация на Apo B съдържащите липопротеини с MgCl₂, а LDL холестеролът чрез формулата на Friedewald. 24-часовата албуминова екскреция бе изследвана двукратно чрез имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics, Cobas Mira Plus Analyzer) като за микроалбуминурия бе приета стойност $30-299$ mg/24h (1). Статистическият анализ бе извършен със статистическа програма SPSS-9,0, за ниво на значимост бе прието $p < 0,05$ (Student's test).

Метаболитният синдром бе дефиниран по наличието на ≥ 2 от следните компонента: артериална хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) и/или лечение с антихипертензивни медикаменти, дислипидемия- триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l и/или HDL холестерол $< 0,9$ mmol/l при мъжете и $< 1,0$ mmol/l при жените, BMI ≥ 30 kg/m² и/или отношение талия/ханш $> 0,9$ mmol/l при мъжете и

Таблица 1. Характеристика на пациентите с тип 2 захарен диабет според пола (средни±SD)

Table 1. Characteristics of type 2 diabetic patients according to the sex (mean±SD)

Показатели/ Parameters	Мъже/Men	Жени/Women
Брой/Number	29	34
Възраст (год.)/Age (yrs)	51,3±8,5	52,6±9,0
Давност на диабета (год.)/ Diabetes duration (yrs)	4,6±4,4	4,9±3,5
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m ²)	28,86±4,94	33,81±6,53
Отношение талия/ханш/ Waist-to-hip ratio	0,94±0,07	0,87±0,07
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	101,5±13,6	102,1±15,8
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	141±28	153±25
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	92±16	99±15
Инсулин на гладно/ Fasting insulin (mIU/l)	13,62±9,13	16,04±10,37
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose (mmol/l)	6,86±1,30	6,88±0,98
Постпрандиална кръвна захар/ Postprandial blood glucose (mmol/l)	7,78±1,69	7,26±1,48
HbA1c (%)	6,27±0,55	6,43±0,60
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	2,09±1,30	2,13±1,33
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	5,22±0,93	5,83±1,88
HDL холестерол/ HDL cholesterol (mmol/l)	1,05±0,38	1,16±0,48
LDL холестерол/ LDL cholesterol (mmol/l)	3,22±0,99	3,54±1,21
Уринна албуминова екскреция/ Albumin excretion rate (mg/24h)	42,00±61,68	60,31±123,15

> 0,85 при жените и микроалбуминурия (СЗО критерии) (19).

РЕЗУЛТАТИ

Според посочените критерии, метаболитен синдром бе установен при 49 (77,8 %) от пациентите с тип 2 захарен диабет. По-голям дял от жените диабетици бяха с метаболитен синдром –

88,2 %, а от мъжете – 65,5 %. Най-висок процент от пациентите (40,8%) имаха 2 белега на синдрома, с 3 белега бяха 32,7 %, най-малък процент имаха 4 белега на метаболитния синдром (26,5%). Честотата на сърдечно-съдовите рискови фактори, съставляващи съвкупността на метаболитния синдром е показана на (Табл. 2). Най-честото липидно нарушение бе хипертриглицеридемията – 53,7% от болните с дислипидемия,

Таблица 2. Процентно разпределение на компонентите на метаболитния синдром за всички болни и за двата пола
Table 2. Percent distribution of components of the metabolic syndrome for all patients and for both sexes

Компоненти на метаболитния синдром/ Components of the metabolic syndrome	Всички болни/ All patients	Мъже/ Men	Жени/ Women
Дислипидемия/ Dyslipidaemia	83,70%	89,50%	80,00%
Артериална хипертония/ Arterial hypertension	77,60%	68,40%	83,30%
Затлъстяване/ Obesity	75,51%	68,40%	80,00%
Микроалбуминурия/ Microalbuminuria	46,90%	52,60%	43,30%

последвана от комбинираната дислипидемия (високи триглицериди, нисък HDL холестерол) – 29,3% и на трето място бе изолираният нисък HDL холестерол – 17,3%.

Инсулиновата чувствителност на пациентите с метаболитен синдром – $M-3,088 \pm 1,839$ mg/kg/min бе сигнификантно по-ниска както от тази на пациентите без метаболитен синдром – $M-6,892 \pm 3,362$ mg/kg/min, така и от инсулиновата чувствителност на контролната група – $M-6,296 \pm 3,176$ mg/kg/min ($p < 0,001$). Пациентите с метаболитен синдром се характеризираха със значимо по-високи серумен инсулин на гладно, триглицериди, систолично и диастолично артериално налягане, индекс на телесна маса и обиколка на талията в сравнение с тези без метаболитен синдром. Не установихме сигнификантна разлика в нивото на HDL холестерола и 24 часовата албуминова екскреция (Табл. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на метаболитния синдром при изследваните от нас болни, с типичната клинична характеристика на тип 2 захарен диабет, бе подобна на тази от Botnia Study във Финландия и Швеция, където 70% от пациентите с тип 2 захарен диабет са с метаболитен синдром (7). Процентното разпределение на синдрома при изследваните пациенти, особено това при женския пол

беше по-високо от това при лица с нормален глюкозен толеранс – 46,8% за жените и 59,6% за мъжете (6). Честотата на метаболитния синдром е значително по-ниска, но при други критерии (наличие на хипертония, нарушен глюкозен толеранс, триглицериди $> 2,3$ mmol/l и HDL холестерол $< 0,9$ mmol/l). Тя е само 2,97% при мъжете и 3,21% при жените с нормален глюкозен толеранс, 11,7% при тези с нарушен глюкозен толеранс и 13,7% при лицата със захарен диабет (18). Това потвърждава необходимостта от нова дефиниция и нови критерии за метаболитен синдром, а и също отразява застрашаващата тенденция за нарастване честотата на сърдечно-съдовите рискови фактори през 21 век.

При анализа на резултатите при всички болни и отделно при женския и мъжкия пол установихме еднакво съотношение на бележите на метаболитния синдром. Най-голям е процентът на пациентите с 2 белега, следван от тези с три и с четири белега на синдрома. Подобни са и данните при индивиди с нормален глюкозен толеранс, при които процентът на тези с един и два белега на метаболитния синдром е най-голям (6).

Дислипидемията бе най-честият сърдечно-съдов рисков фактор. Тя бе на първо място при диабетичите мъже и на второ при диабетичите жени заедно със затлъстяването. Най-честото липидно нарушение бе хипертриглицеридеми

Таблица 3. Характеристика на пациентите според наличието на метаболитен синдром (средни±SD)

Table 3. Characteristics of the patients according to presence of the metabolic syndrome (mean±SD)

Показатели/ Parameters	Пациенти без метаболитен синдром/ Patients without metabolic syndrome	Пациенти с метаболитен синдром/ Patients with metabolic syndrome
Брой/Number	14	49
Пол/Gender	10 males/4 females	19 males/30 females
Възраст (год.)/Age (yrs)	53,9±9,2	51,5±8,6
Давност на диабета (год.)/ Diabetes duration (yrs)	5,7±4,2	4,5±3,9
Инсулин на гладно/ Fasting insulin (mIU/l)	8,73±4,51	16,70±10,22*
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	1,25±0,63	2,36±1,35*
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	5,06±0,92	5,68±1,65
HDL холестерол/ HDL cholesterol (mmol/l)	0,99±0,40	1,14±0,44
LDL холестерол/ LDL cholesterol (mmol/l)	3,50±0,86	3,36±1,18
Пикочна киселина/ Uric acid (xmol/l)	301±84	320±93
Уринна албуминова екскреция/ Albumin excretion rate (mg/24h)	18,03±14,36	61,10±110,30
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	118±13	156±24**
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	79±5	101±14**
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m ²)	25,57±3,01	33,24±5,98**
Отношение талия/ханш/ Waist-to-hipratio	0,88±0,06	0,90±0,08
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	90,5±9,1	105,1±14**

**p < 0.001, *p < 0.01 спрямо пациентите без метаболитен синдром

**p < 0.001, *p < 0.01 versus patients without metabolic syndrome

ята, което изтъква ролята на триглицеридите като значим сърдечно-съдов рисков маркер, комбинираната дислипидемия бе на второ място, а най-нисък – процентът на ниския HDL холестерол. The Diabetes Intervention Study- проспек-

тивно 12 годишно проучване, включващо 1139 пациента показва, че триглицеридите, наред с артериалното налягане и кръвната захар, са сигнификантен предиктор за миокарден инфаркт и смърт (8). Подобни са и резултатите от Paris

Prospective Study, което изтъква хипертриглицеридемията като единствен самостоятелен независим фактор за сърдечно-съдова смърт (3). Комбинираните данни от 6 проучвания, включващи 4500 пациента, проследени за 13 годишен период, показват асоциация между сърдечно-съдовите усложнения и хипертриглицеридемията (17).

На 45 годишна възраст около 40 %, а до 75 г. приблизително 60 % от пациентите с тип 2 захарен диабет са с артериална хипертония. Наличието на двете заболявания увеличава сърдечно-съдовата смъртност 2-4 пъти, поради което артериалната хипертония и захарният диабет представляват двоен риск (2,15). Артериалната хипертония бе на второ място при анализа на резултатите при всички болни, на първо при жените диабетичи и на второ заедно със затлъстяването при мъжете диабетичи.

Нашите резултати утвърждават ролята на висцералното затлъстяване като съществен елемент на метаболитния синдром и са в съгласие с хипотезата на Hopkins, който поставя централното затлъстяване в основата на инсулин резистентния синдром и задава въпроса- хипертония, дислипидемия и инсулинова резистентност- връзки във верига или спици на колело? Наличието на предилекция (главината на колелото) – много често висцералната мастна тъкан води до изявата на различните компоненти на синдрома – инсулинова резистентност, дислипидемия и хипертония и позволява не само дефиниране на съвкупността, но и дисоциация на едни елементи от други (9).

Според нашите резултати, микроалбуминурията е най-противоречивият елемент на метаболитния синдром. Тя е на четвърто място при болните с метаболитен синдром, с малко по-висока честота при мъжкия пол (52,6 %) спрямо женския (43,3 %). В проучване при австралийски аборигени с метаболитен синдром, честотата на микроалбуминурията е 22,2 % за мъжкия пол и 26,9 % и не показва независима асоциация с централното затлъстяване, дислипидемията и инсулиновата резистентност, а само с артериалната хипертония (14). Според някои автори, тя е по-скоро усложнение на захарния диабет и артериалната хипертония, отколкото интегрална част на метаболитния синдром (11). Интересен факт от нашите данни бе, че

нико един от болните без метаболитен синдром имаше затлъстяване и само 1 жена и 1 мъж бяха съответно с микроалбуминурия и артериална хипертония.

Характеристиката на пациентите с метаболитен синдром показва сигнификантно по-ниска инсулинова чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза, а също и инсулин на гладно в сравнение с тези без метаболитен синдром. Пациентите с метаболитен синдром бяха със значимо по-ниска инсулинова чувствителност и от лицата с нормален глюкозен толеранс-контроли, напълно съпоставими с тях по възраст и изследваните показатели. Много автори изтъкват значението на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемия или и двете като есенциална връзка в причинна верига, водеща до артериална хипертония и дислипидемия (13,16). В дефиницията на метаболитния синдром, инсулиновата резистентност се приема a priori за пациентите с тип 2 захарен диабет, а за лицата с нормален глюкозен толеранс като задължителен компонент (7). Болните с метаболитен синдром имаха сигнификантно по-високо ниво на триглицеридите, систоличното и диастоличното артериално налягане, индекс на телесна маса и обиколка на талията. Сигнификантно по-висок индекс на телесна маса, хиперинсулинемия и централно затлъстяване са наблюдавани при 2282 индивида с инсулин резистентен синдром (с нормален глюкозен толеранс и диабетичи) (18).

Тази представителна група на тип 2 захарен диабет в България показва висока честота на метаболитния синдром, като най-честият сърдечно-съдов рисков фактор бе дислипидемията при мъжкия пол и артериалната хипертония-при женския. Затлъстяването заемаше второ място и при двата пола. Микроалбуминурията бе най-рядко срещаният сърдечно-съдов рисков фактор. Основните черти на метаболитния синдром при тези пациенти бяха инсулиновата резистентност, хипертриглицеридемията, цялостното и висцерално затлъстяване и артериалната хипертония.

Нашите резултати утвърждават необходимостта от активно лечение на всички рискови фактори за подобряване сърдечно-съдовата прогноза на пациентите с тип 2 захарен диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1, S 85- S 89.
2. American Diabetes Association. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1, 134-147.
3. Berthezene, E. Diabetic dyslipidaemia. *Br J Diab Vasc Dis*, 2, 2002, 1, S 12- S 17.
4. De Fronzo, R. A., J. D. Tobin, and R. Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237, 1979, 3, E 214- E 223.
5. Ford, E. S., W. H. Giles and W. H. Dietz. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 2002, 356-359.
6. Greenland, K. J., R. Voldez, M. L. Casper et al. Prevalence and correlates of the insulin resistance syndrome among native americans. *Diabetes Care*, 22, 1999, 441-447.
7. Groop, L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the reactive contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Practice*, 113, 2000, 3-13.
8. Hanefeld, M., S. Fischer, U. Julius et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11- year follow-up. *Diabetologia*, 39, 1996, 1577-1583.
9. Hopkins, P. N., S. C. Hunt, L. L. Wu et al. Hypertension, dyslipidaemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel?. *Curr Opin Lipidol*, 7, 1996, 241-253.
10. Isomaa, B., P. Almgren, T. Tuomi et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24, 2001, 683-689.
11. Jager, A., P. J. Kostense, G. Nijpels et al. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 41, 1998, 694-700.
12. Poulsen P., K. O. Kyvik, A. Vaag et al. Heritability of type 2 diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance: a population-based twin study. *Diabetologia*, 42, 1999, 139-145.
13. Rocchini, A. P. Insulin resistance, obesity and hypertension. *J Nutr*, 125, 1995, 1718 S-1724 S
14. Rowley, K. G., D. M. Iser, J. D. Best et al. Albuminuria in Australian Aboriginal people: prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 43, 2000, 1397-1403.
15. Serrano-Rios, M. Epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Int J Clin Practice*, 121, 2001, 4-7.
16. Standley, P. R., M. H. Bakir, J. R. Sowers. Vascular insulin abnormalities, hypertension and accelerated atherosclerosis. *Am J Kid Dis*, 21, 1996, 3, 39-46.
17. Taskinen, M. R. Strategies for the management of diabetic dyslipidaemia. *Drugs*, 58, 1999, 1, 47-51.
18. Villapando, G. G., M. P. Stern, S. Haffner et al. The insulin resistance syndrome in Mexico. Prevalence and general characteristics: A population based study. *Arch Med Res*, 26, 1995, S 9- S 15.
19. WHO, Geneva. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Report of a WHO consultation 1999.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. Дамян Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Blvd., 1303, Sofia , Bulgaria

Има ли бъдеще хормонозаместителната терапия при менопауза?

Проф. д-р. Лидия Коева

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната – Медицински университет, Варна

Проф. д-р Драгомир Коев

Медицински център „Клиника проф. Коеви“ – Варна

What is the future of hormonal replacement therapy in the menopause?

Prof. Lidia Koeva,

Prof. Dragomir Koev, Medical Center „Clinica professor Koevi“, Varna

Хормонозаместителното лечение (ХЗЛ) в периода на климактеричен преход и постменопаузално получи голяма популярност в последното десетилетие и беше широко използвано в напредналите страни и у нас. Проучванията върху по-ограничен брой жени показваха редица благоприятни ефекти на ХЗЛ, като изчезване на вазомоторните прояви, подобряване на психичното състояние на жената, благоприятно повлияване на остеопорозата, намаляване на сърдечно-съдовите инциденти и др. Индикациите за ХЗЛ бяха разширени, както за прилагане при жени над 60 годишна възраст, така и за превенция на сърдечно-съдовите заболявания. Резултатите от проучването Women's Health Initiative (WHI) върху над 10 000 жени, публикувано в медицинския печат (JAMA, 2000, 288, 321-333; JAMA 2003, 289, 2673-2684) хвърли в тревога медицинската общност. Жените получавали ХЗЛ се оказаха с поява на повече случаи на дълбоки венозни тромбози, рак на гърдата, инсулти и миокарден инфаркт в сравнение с онези, които не са били на ХЗЛ. По-малко са били, обаче, случаите с рак на дебелото черво и с фрактура на бедрената кост. Подобни резултати показа и проучването Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (JAMA, 2002, 288, 49-57). Изводите от тези проучвания получиха широк обществен отзвук, тъй като медиите разгласиха резултатите с извода, че ХЗЛ

носи повече вреда, отколкото полза. Редица лекари, също така, възприеха безкритично цифровите данни и предрекоха залаза на ХЗЛ. Тази ситуация доведе до ожесточени спорове за и против ХЗЛ всред специалистите: гинеколози, кардиолози, ендокринолози и др. След като измина повече от година от първите публикации време беше да се направи рекапитулация на благоприятните и неблагоприятните ефекти на ХЗТ, да се видят рисковете от провеждането ѝ, да се очертаят подходите и методите за лечение на менопаузалния синдром и свързаните с него заболявания и да се види какво е бъдещето на ХЗТ. На тези въпроси беше посветен проведението от 21 до 24 април 2004 г. във Флоренция, Италия V Международен симпозиум за здравето на жените и менопаузата. Резултатите от досегашните клинични проучвания с ХЗЛ бяха подложени на сериозен професионален анализ за тяхната надеждност и обосновааност на изводите. Още в първия доклад на John Collins (Канада) бяха изтъкнати недостатъци и пропуски в WHI-проучването. В него ХЗТ е провеждана у жени на възраст от 55 до 79 години, т. е. много по-късно от менопаузата. Освен това, ХЗТ е провеждана на жени, без да са имали никакви климактерични оплаквания. Данните за рак на гърдата всред проучения контингент не би могъл да се отнесе към жените, на които обичайно се предписва ХЗТ, а именно жени на

възраст 50-55 години и с невровегетативна симптоматика - горещи вълни, нощни изпотявания и др. От друга страна, експерименталните и хистологични проучвания показват, че за да се изяви клинично карцином на гърдата е необходим растеж от 8 години, което означава, че началото на рака при жените в проучването е преди започване на ХЗЛ. По-големия брой жени с рак на гърдата в групата с ХЗЛ е свързана с по-напредналата им възраст, и ако се има предвид фактора възраст релативния риск за карцином на гърдата при лечение и без лечение с хормонални препарати ще се окаже еднакъв.

В доклада на Michael Mendelsohn (Бостън, САЩ) се изтъкна, че ХЗЛ при жените по правило започва след като атеросклерозата е вече налице, т.е. след 50 годишна възраст. Това се отнася особено за проучванията WHI и HERS, като при първото средната възраст на жените с ХЗЛ е 62 години, а на второто – 67 години. От проучването HOPE се вижда, че ХЗЛ намалява сърдечносъдовия риск при младите жени, но не и при възрастните жени. Естрогенните рецептори биват два подвида: алфа и бета, които регулират съдовата контрактилност. Установен е полиморфизъм в гена за естрогенния рецептор алфа, който повлиява риска за сърдечносъдови заболявания. Жени с СС-генотип имат 2,2 пъти по-голям риск от сърдечносъдово заболяване, и 3,2 по-голям риск от миокарден инфаркт от жените с ТС или ТТ-генотип. Тези данни показват важността на естрогенните рецептори за сърдечно-съдовата система и могат да обяснят противоречивите резултати от ефекта на ХЗЛ върху сърдечно-съдовите инциденти и смърт. Тази теза беше доразвита от David Herington (САЩ), който подчерта, че индивидуалните реакции спрямо лекарствата са генетично детерминирани. Така например, при жени с варианти в естрогенни рецептор алфа при третиране с естрадиол има различен ефект върху LDL-холестерола. Ето защо, генетичният полиморфизъм на естрогенните рецептори обуславя различния индивидуален риск от коронарна болест на сърцето и миокарден инфаркт, но също така и от рак на гърдата. При част от жените с нормална реакция на естрогенните рецептори ХЗЛ намалява риска от коронарна болест

на сърцето. В доклада на А. Cagnacci и сътр. (Модена, Италия) се посочи, че естрогени в ниски дози подобряват глюкозния толеранс, докато във високи дози го влошават. Напоследък беше съобщено, че хормоналното заместване с конюгирани естрогени и ниски дози медроксипрогестерон ацетат редуцират началото на захарния диабет при стари постменопаузални жени.

James Piskar (Филаделфия, САЩ) съобщи резултатите от проучването HOPE, при което са оценени ефективността и безопасността на конюгираните естрогени и на комбинацията естрогени плюс медроксипрогестерон ацетат (МПА) в много ниски дози. Това проучване е извършено при следния консенсус: хормоналното заместване да е в най-ниската ефективна доза, да е индивидуализирано, да е краткотрайно, да не се ползва за превенция на сърдечно-съдовите заболявания и да се оценява периодично. Оказва се, че 0,45 mg естроген + 1,5 МПА има много добър ефект върху атрофията на вагината, нощните изпотявания и горещите вълни, подобно на високите дози, при това без наддаване на тегло. Rogiero Lobo (Ню Йорк, САЩ) допълни данните от HOPE-проучването, като докладва, че ниските дози естроген + МПА увеличават костната минерална плътност в прешлените и бедрената кост, подобно на високите дози без изявени странични явления.

А. Cignarella и сътр. (Милано, Италия) съобщиха за противовъзпалителния ефект на естрадиола и Resveratrol-фитоестроген с кардиопротективни свойства. Тези данни бяха подкрепени от експерименталните проучвания на Salvatore Cuzzrea (Месина, Италия).

От четиридневната работа на симпозиума изкристализираха следните становища и препоръки:

При жени с климактерична симптоматика всеки вид ХЗЛ облекчава оплакванията, като няма алтернативно лечение с подобен ефект. В повечето случаи предимствата на ХЗЛ надделяват над евентуалните рискове през това време, поради подобреното качество на живот. Дозата и режимът на ХЗЛ трябва да са индивидуализирани, а най-общо подходящата доза зависи от менопаузалната възраст. Това трябва да се

обсъди преди започване на лечението и да се преоценява ежегодно, за да се спази принципа за предписване на най-ниската ефективна доза. При жени в ранния постменопаузален период е необходима доза на естрогена съответстваща на 1 до 2 mg. естрадиол, взети орално, за да се получи достатъчно редуциране на симптомите. Решението за продължителността на лечението следва да е индивидуално, но се препоръчва прекратяване след 2-3 години. Ако симптоматиката рецидивира, може ХЗЛ да се поднови, като се обсъди по-ниска естрогенна доза.

Настоящите данни подкрепят в основни линии благоприятното съотношение полза/риск от ХЗЛ при жени с естествена или ятрогенно преждевременна менопауза. В частност, рискът от рак на гърдата съответства на риска при пременопаузални жени на същата възраст, които нямат ятрогенна или ранна менопауза.

Урогениталните симптоми, дължащи се на атрофия могат да се лекуват алтернативно с локално приложение на естрогени в ниска доза, за които не са установени системни рискове.

ХЗЛ увеличава риска от рак на гърдата и ендометриума. Повишението на риска зависи от продължителността на лечението и се увеличава за рака на гърдата, а се намалява или елиминира за рака на ендометриума, когато се използва естроген/прогестинова терапия в сравнение с естрогенните препарати. По-високият риск от рак на гърдата се възвръща към изходното му ниво след няколко, максимум 5 години след прекратяване на лечението. Данните от проучването WHI по отношение лечението с естрогени и с естроген/прогестин подчертава значителния ефект на прогестините (медроксипрогестерон ацетат) за риска от рак на гърдата. Това е в съзвучие с резултатите от проучванията върху честотата на рака на гърдата. По-настоящем естрогенна монотерапия трябва да се използва само при хистеректомирани жени, поради риска от кръвотечения и подозрения за рак с необходимост от инвазивни диагностични процедури. Дозата и типа на подбрания прогестин за комбинираната естроген/прогестинова терапия се нуждае от подробно и внимателно обсъждане. Има убедителни доказателства, че съвременната ХЗТ (с естрогени

и естроген/прогестин) намалява релативния риск от остеопоротични фрактури независимо от наличието или липсата на други рискови фактори. Редуцирането на риска не се различава значително в различните възрастови групи и в подгрупите с нисък, умерен или висок фрактурен риск. Данните показват, че след 5 години от преустановяване на ХЗЛ предпазното действие върху фрактурите отпада. В този случай е необходима алтернативна стратегия за дълготрайно намаление на фрактурния риск.

Съгласно последните рандомизирани клинични проучвания ХЗЛ не трябва да се назначава за превенция на коронарната болест на сърцето. В първите години на лечението има повишен риск от венозни тромбози и леко повишен риск от исхемичен инсулт, независимо от възрастта и продължителността на лечението.

Няма достатъчно доказателства за благоприятен ефект на ХЗТ върху когнитивните функции и риска от деменция. Не трябва да се предписва ХЗТ за тази цел.

Най-оправданата клинична стратегия за ХЗЛ е възможността да се подобри качеството на живота и да се профилактира не само коронарната болест на сърцето и остеопоротичните фрактури, но и рака на гърдата чрез здравословен начин на живот със акцент върху физическата активност, подходящо хранене и преустановяване на тютюнопушенето.

Непосредствените задачи в близкото бъдеще включват:

1. Точна информация за известните рискове и предимства на всички възможни форми на ХЗЛ.
2. Да се убеди обществото за необходимостта за промяна в начина на живот за поддържане на добро здраве.
3. Да се обучават жените по време на „прозора на благоприятната възможност“, т.е. на периода на менопаузата.
4. Изследване и оценка на алтернативни средства за лечение при менопаузата.

В заключение, хормоналното заместително лечение има място в терапевтичния подход при жените в менопауза и ще продължи да се усъвършенства.

Методични указания на Международното дружество по менопауза за хормоналното лечение на менопаузата

Проф. Амос Пинес – новоизбран президент на дружеството на V международен симпозиум по менопауза, 21-24 април 2004, Флоренция, Италия

International Menopause Society guidelines on hormone therapy in the menopause

Prof. Amos Pines –
President elect of IMS

Проучването Women's Health Initiative (WHI) предизвика огромен смут по въпроса за първичната превенция на сърдечносъдовите заболявания чрез хормоналното заместително лечение (ХЗЛ). Макар че изминаха почти 2 години от първото представяне на данните, положението все още не се е успокоило.

Опитни водещи специалисти, както и менопаузни организации сега надигат гласове срещу анти-хормоналната тенденция, сочейки нуждата да се разглеждат резултатите от WHI в перспектива, на основание на точна научна оценка на всички налични данни.

Международното дружество по менопауза (МДМ) организира специална работна среща във Виена през миналия декември. Тридесет експерти от целия свят, включително и от Националния Здравен Институт – САЩ, които са участвали в проучването WHI представиха съвременна информация за всички аспекти отна-

сящи се до ХЗЛ и за резултатите от WHI. След дълги дебати беше формулирана декларация, която наскоро беше публикувана в списанието на МДМ „Climacteric“. В основни линии Методичните указания на МДМ са в полза на хормоналното лечение, когато то е подходящо и се надяваме, че това становище ще балансира сегашното негативно отношение към ХЗЛ при менопауза.

Главните въпроси разисквани в декларацията на МДМ са:

1. Наличните рандомизирани контролирани проучвания нямат статистическата мощ да тестват крайните резултати от ХЗЛ, започнало по време на климактеричен преход.
2. Няма основание да се поставят задължителни ограничения за продължителността на лечението
3. Рисковете за усложнения от ХЗЛ са важен клиничен проблем. Обаче, няма общи методични указания, които да се приложат, освен да се посочи, че ХЗЛ (особено естроген + прогестин) се свързва с малко абсолютно увеличение на дълбоките венозни тромбози и белодробни емболии, с още по-малко абсолютно увеличение на рака на гърдата и с намаление на риска за колоректален рак и костни фрактури.

Ръководните принципи за ХЗЛ са:

1. ХЗЛ трябва да бъде част от общата стратегия за превенция на нарушенията свързани с менопаузата
2. Трябва да се подберат подходящи и ефективни дози за всяка схема на лечение. Дозата и режимът трябва да се индивидуализират. По-възрастните жени обикновено се нуждаят от по-ниски дози в сравнение с по-младите жени
3. Ефектът от различните начини за прилагане на хормоните остава проблем. Различните типове и режими на ХЗЛ нямат еднакъв ефект върху тъканите и метаболизма и не трябва да се обобщават като ефект на класа медикаменти.
4. Резултатите от популационните проучвания не могат да се отнасят директно към отделните пациенти.

Пълният текст на тази декларация може да се намери на страницата на МДМ : www.imsociety.org

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по ендокринология

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

Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology "Endocrinologia" is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical Endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of the illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published in "in extenso" in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

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

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

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

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната 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 за ведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор,

(one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилиното 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.

Глава (раздел) от книга:

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

Адрес за кореспонденция с авторите

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

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

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

Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

Reference to a book chapter:

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

Submission of manuscripts

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revisions and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

Инициативен комитет: Българска Академия на науките, Софийски медицински университет Клиничен център по ендокринология и Университетска болница „Иван Пенчев“ СБАЛЕНГ

**Тържествено честване на
100 години от рождението на**

Академик д-р Иван Г. Пенчев (1904-1974)

ще се състои на 22 ноември 2004 г. (понеделник) от 14 часа, в Голямата зала на БАН, ул. 15 ноември №1 (площад „Народно събрание“).

Ще бъде представен юбилеен сборник за живота и делото на големия лекар и учен и изложба на негови основни трудове.

Поканени са всички, които почитат паметта и делото на основоположника на Българската ендокринологична школа, големия лекар и учен, с международно признание Академик д-р Иван Пенчев.

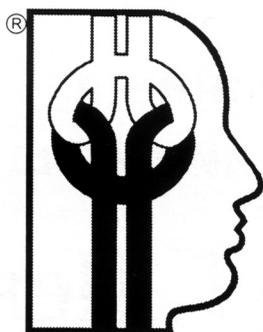
ВАЖНО!

Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз единна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ осигурява **5 кредитни точки за едногодишен абонамент и 15 кредитни точки за 3 годишен абонамент.**

За статии отпечатани в списанието, първите трима съавтори получават допълнително по 10 точки (категория Е).

Квитанциите за абонамент трябва да бъдат запазвани и представяни в Районните лекарски колегии за издаване на сертификат.

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ
Научен секретар
Доц. Филип КУМАНОВ

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV
Scientific secretary
Assoc. prof. Philip KUMANOV

Style editor
Hristo HARITONOV
English editor
Alexander SHINKOV, MD
Art director Rumen NINOV
© *Cover&Desing*
Rumen NINOV

Каталожен
номер 938

Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2005 г.
(том. 10, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент – 28 лв.

Абонаментът се извършва във всички станции на Български пощи, в определения срок (до 10. 12. 2004г.).

Допълнително абониране след посоченият срок в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303, тел.: 02/987 72 01, 987 41 45 (Габриела Георгиева)