



ISSN 1310-8131

Том XI / Volume XI

Книжка 4 / Number 4, 2006

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),
Б. Каранфилски (Скопие), П. 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 (Буганеща)

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от:

- *Bulgarian Citation Index*
- *Who Library (Geneve)*
- *Elsevier Science (Amsterdam)*
- *ExtraMed (London)*
- *ВИНИТИ (Москва)*

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XI, книжка 4, 2006

Съдържание

Оригинални статии

С. Галчева, В. Йотова, В. Стратев, В. Цанева

Диагностичен и терапевтичен подход към поликистозния овариален синдром в зависимост от специалността на консултиращия лекар 196

Александър Шинков

Тенденции в телесното тегло сред българските жени – накъде отиваме? 204

Б. Лозанов, К. Цачев, Г. Кирилов, Р. Ковачева, Е. Ацева, Е. Апостолова, П. Добриков

Селен и тиреоиден статус при деца от ендемичен район в условията на адекватна йодна суплементация 213

Владимир Христов, Здравко Каменов, Борислав Георгиев

Качество на гликемичния контрол в България – информираност и реалност (от теорията към практиката) 223

Обзор

Атанаска Еленкова, Сабина Захариева

Фамилни форми на феохромоцитом 234

Указания за авторите 243

Хроника 247

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)

ISSN 1310-8131

The journal is indexed by:

- Who Library (Geneve)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- ExtraMed (London)
- ВИННИТИ (Москва)
- Bulgarian Citation Index

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XI, number 4, 2006

Contents

Original articles

S. Galcheva, V. Iotova, V. Stratev, V. Tzaneva

Diagnostic and Therapeutic Approach to PCOS Depending on the Speciality of the Consulting Physician 196

Alexander Shinkov

Trends in Body Weight Among Bulgarian Women – Where Are We Going to? 204

B. Losanov, K. Tzachev, G. Kirilov, R. Kovatcheva, E. Aceva, E. Apostolova, P. Dobrikov

Selenium and Thyroid Status in Children Living in an Endemic Region with Adequate Iodine Supplementation 213

Vladimir Christov, Zdravko Kamenov, Borislav Georgiev

Quality of Glucemic Control – Knowledge and Reality (from Theory to Practice) 223

Review

Atanaska Elenkova, Sabina Zacharieva

Familial Forms of Pheochromocytoma 234

Instructions to Authors 243

Chronicle 247

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

Диагностичен и терапевтичен подход към поликиктозния овариален синдром в зависимост от специалността на консултиращия лекар

С. Галчева, В. Йотова, В. Стратев¹, В. Цанева

Катедра по Педиатрия, Медицински Университет, Варна;

¹ББАЛ – ВМА, Варна

Diagnostic and Therapeutic Approach to PCOS Depending on the Speciality of the Consulting Physician

S. Galcheva, V. Iotova, V. Stratev¹, V. Tzaneva

Dept. of Pediatrics, Medical University, Varna;

¹Dept. of Internal Diseases, Military Hospital, Varna

Резюме

ПКОС е състояние, проявяващо се клинично още от пубертета, свързано с редица усложнения. **Цел** на настоящото проучване бе да се оцени диагностичния и терапевтичен подход към ПКОС, в зависимост от специалността на консултиращия лекар. **Участници и резултати:** Анкетирахме 51 лекари от гр. Варна – ОПЛ (60,8 %), ендокринолози (19,6 %) и гинеколози (19,6 %). ОПЛ определят ПКОС като изключително рядко състояние в практиките си. Като най-

Abstract

PCOS is an evolving condition starting at puberty, associated with unfavorable consequences. **Our aim** is to assess the diagnostic and therapeutic approach to PCOS depending on the specialty of the consulting physician. **Participants and results:** We interviewed 51 doctors - general practitioners (60,8 %), gynecologists (19,6 %) and endocrinologists (19,6 %). GPs determine PCOS as a rare condition in their practices. They define menstrual irregularities and hirsutism, as the most common presenting

чести клинични прояви те посочват менструалните нарушения и хирзутизма, а като най-чести усложнения – дислипидемията и НГТ. Въпреки това 90 % от тях насочват тези пациентки към гинеколози. Специалистите консултират между 5-300 жени с ПКОС. Не се открива сигнификантна разлика между тях по отношение на посочените симптоми и усложнения на ПКОС, но липиден профил и глюкозна хомеостаза се изследват едва от 10 %, съотв. 20 % от гинеколозите. Последните препоръчват предимно терапия с антиандрогени ± орални кортикостероиди (ОКС), докато 75 % от ендокринолозите използват Метформин независимо от водещото нарушение. Всички анкетирани са на мнение, че лечението на ПКОС трябва да се провежда единствено от специалисти.

Заклучение: Необходимо е по-широко консенсусно становище сред специалистите, лекуващи ПКОС, за да се избегне объркването на пациентките, да се осигури продължителен терапевтичен успех и да се намали риска от късни усложнения на ПКОС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ПКОС, диагноза, лечение, ендокринолози, гинеколози

Поликистозният овариален синдром (ПКОС) е най-честото ендокринно нарушение, засягащо 5-10 % от жените в репродуктивна възраст. То е състояние, проявяващо се още през пубертета (2, 14), поради което ранната му диагноза и лечение са изключително важни за превенцията на редица асоциирани заболявания – захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), сънна апнея, жлъчно-каменна болест, карцином на ендометриума, рецидивиращи спонтанни аборти и др. (14, 33).

Съществуват много дебати и противо-

sign dyslipidemia and glucose intolerance as the most frequent complications. Despite this 90 % of GPs refer their patients primarily to a gynecologist. The specialists see between 5 and 300 PCOS women. Although there are no significant differences in the mentioned signs and complications of PCOS, only 20 % of the gynecologists investigate serum lipids and 10 % investigate glucose homeostasis. The latter recommend treatment with antiandrogens ± oral corticosteroids (OCS), while for ¾ of endocrinologists this is Metformin, regardless of the treated complication. All participants believe that PCOS should not be treated by GPs.

Conclusion: There is a need for a broader consensus between physicians treating PCOS in order to avoid confusion among patients, to ensure the long-term therapeutic success and to reduce the risk of late health consequences.

KEY WORDS: PCOS, diagnosis, treatment, endocrinologists, gynecologists

речия относно диагностичните критерии за ПКОС (3, 9, 15). Хиперандрогенизмът и хроничната олиго/ановулация са характерни прояви на синдрома, приети за водещи при диагнозата от международна конференция на NIH (1990 г., 34). През 2003 г. ESHRE/ASRM определиха новите диагностични критерии (The Rotterdam Criteria), според които е необходимо наличието най-малко на 2 от следните критерии:

- 1) олиго/ановулация с различни менструални нарушения;
- 2) клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм;

3) наличие на поликистозни яйчници (ПКЯ) и изключване на гр. етиологични състояния - вродена надбъбречна хиперплазия, синдром на Кушинг, хиперпролактинемия, тиреоидни заболявания, андроген-секретиращи тумори и гр. (27). Наред със споровете относно диагностиката на синдрома, съществуват и различия сред специалистите при лечението на ПКОС.

Цел на настоящата работа е да се направи оценка на диагностичния и терапевтичен подход към ПКОС на лекари от Варна в зависимост от специалността им.

Участници и методи: В проучването участваха 51 произволно избрани лекари с практика във Варна (общопрактикуващи лекари (ОПЛ) – 60,8 % и специалисти ендокринолози и гинеколози – по 19,6 %). За целта се използва анкета, включваща въпроси относно най-честите лабораторни/инструментални изследвания прилагани при ПКОС, диагностичните критерии и лечебния подход към това състояние.

Средната възраст на участващите ОПЛ е $45,8 \pm 8,4$ г., при лекарски стаж – $19,4 \pm 8,7$ г. Ср. брой пациенти в техните листи е 1545 ± 614 , а броят на съобщените пациентки с ПКОС е 0-15, предимно на възраст 21-35 години. Едва 17 % от ОПЛ съобщават за пациентки с ПКОС на възраст под 20 години. Специалистите са на ср. възраст $47,9 \pm 6,7$ г., с $20,9 \pm 6,1$ г. лекарски стаж. Те консултират между 5-300 жени с ПКОС, предимно на възраст 21-35 г., като за пациентки под 20 години съобщават 25 %.

Статистическата обработка на резултатите е осъществена с програмата SPSS for Windows (version 11,5). Разликите са приемани за статистически значими при $p \leq 0,05$.

Резултати: ОПЛ определят менструалните нарушения (83,3 %) и хирзутизма (56,7 %) за най-чести клинични прояви на синдрома, а при 1/3 от пациентките те откриват и затлъстяване, акне, инфертилитет и др. Въпреки че според личните лекари най-честите му усложнения са дислипидемията (37,5 %) и нарушеният глюкозен толеранс (НГТ= 29,2 %), 90 % от тях насоч-

ват тези пациентки към гинеколози.

За специалистите от двете групи най-честите симптоми при ПКОС са менструалните нарушения (85 %), хирзутизмът (75 %) и затлъстяването (65 %), а като водещи усложнения те определят НГТ (79 %), дислипидемията (53 %) и рецидивиращите спонтанни аборти (42 %).

Използваните от специалистите биохимични/хормонални диагностични тестове са представени на фиг. 1. Въпреки че не се открива сигнификантна разлика между двете групи по отношение на посочените симптоми и усложнения на ПКОС, липидният профил се изследва едва от 10 %, а глюкозната хомеостаза съответно от 20 % от гинеколозите ($p=0,004$ и $p<0,001$ с/у ендокринолозите).

Ултразвуково изследване на яйчниците се провежда от всички интервюирани специалисти, а изследвания като лапароскопия и яйчникова биопсия се препоръчват само от гинеколозите (40 % с/у 0 %, $p=0,025$).

Всички специалисти приемат ехографската находка на ПКЯ за водещ диагностичен критерий на ПКОС. Ендокринолозите значително по-често посочват клиничния/или биохимичен хиперандрогенизъм (100 % с/у 50 %, $p=0,008$), докато включването на менструалните нарушения и отношението LH/FSH като критерии за диагностицирането на синдрома е без сигнификантна разлика между двете групи специалисти (табл. 1).

В лечението на ПКОС гинеколозите предпочитат антиандрогените (56 %) и ОКС (44%) като средства на първи избор, докато за ендокринолозите това са инсулиновите сенситизатори, най-вече Metformin (90 % с/у 22 % от гинеколозите, $p=0,001$), антиандрогените (60 %), ОКС (50 %) и промяна в стила и начина на живот (40 %). При мултилогистичен регресионен анализ 43,9 % от терапевтичните решения при ПКОС са повлияни единствено от специалността на лекуващия лекар ($p=0,003$).

В случаите, когато водеща в клиниката на синдрома е олиго/ановулацията с различни менструални нарушения, гинеколозите препоръчват като средство на първи из-

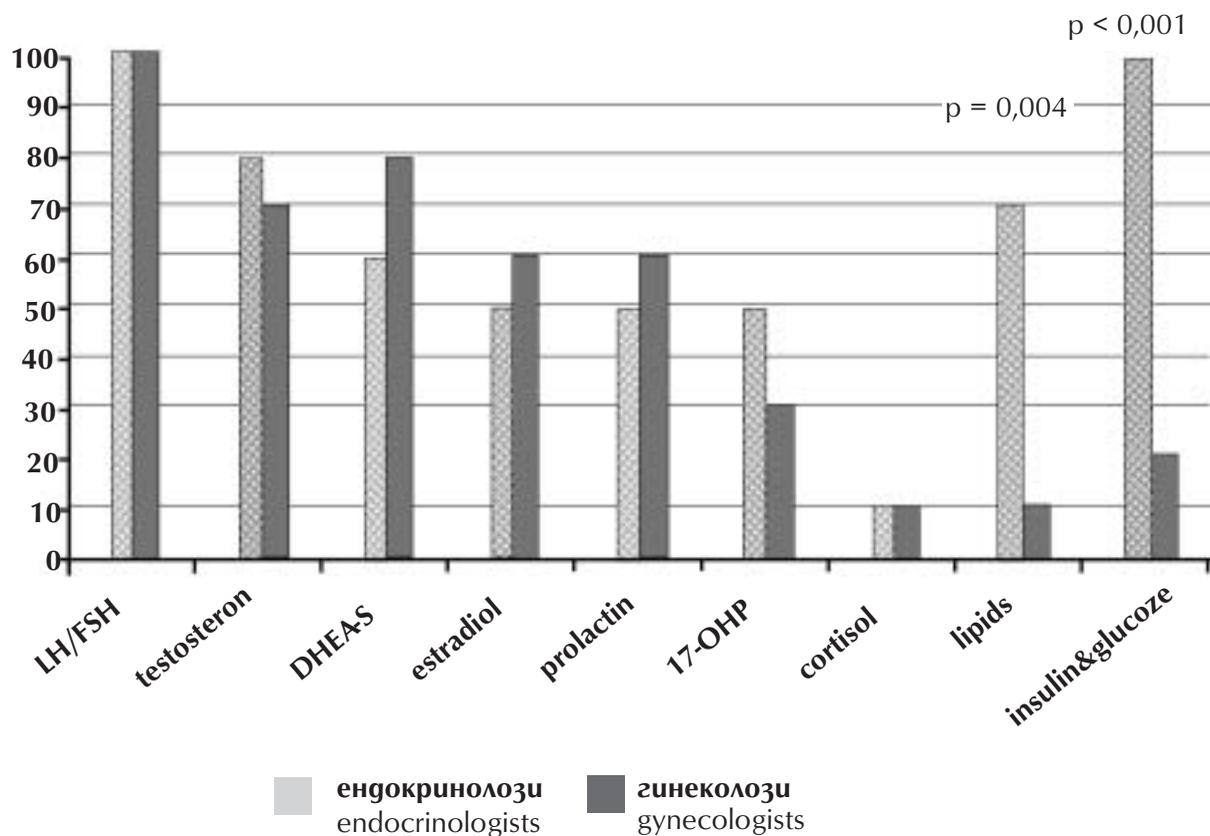
Таблица 1. Предпочитани критерии за диагностика на ПКОС от ендокринолози и гинеколози (%)

Table 1. Preferred criteria for diagnosing PCOS by endocrinologists and gynecologists

	Ендокринолози Endocrinologists	Гинеколози Gynecologists	р-стойност P-value
ПКЯ Polycystic ovaries	100	100	
Хиперандрогенизъм Hyperandrogenism	100	50	p=0,008
Олиго/ановулация Oligo/anovulation	60	40	p=0,398
LH/FSH	80	60	p=0,355
Други/Other	10	0	p=0,331

Фигура 1. Биохимични и хормонални изследвания, използвани при ПКОС

Figure 1. Biochemistry and hormonal tests, used in PCOS



бор ОКС (80 %), следвани от диета и упражнения (40 %). Метформинът е най-използвания медикамент от ендокринолозите в тези случаи (70 % с/у 10 % от гинеколозите, $p=0,004$), следван от ОКС и промени в начина на живот.

При водещ клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм, Метформинът отново е най-широко препоръчваното средство от ендокринолозите (70 % с/у 20 %, $p=0,024$), докато антиандрогените са предпочитани от 80 % от гинеколозите.

Кломифенът е най-предпочитан при лечение на инфертилитет и от двете групи специалисти (80%). Метформинът с промяна в начина на живот е втори избор за 50% от ендокринолозите (с/у 0% от гинеколозите, $p=0,008$), докато за 60% от последните това е клиновидната яйчникова резекция (с/у 10 % ендокринолози, $p=0,018$). Всички гинеколози и 56 % от ендокринолозите ($p=0,044$) имат пациентки, претърпяли подобна оперативна интервенция. Като последен избор и двете групи определят екзогенната стимулация на яйчниковата овулация с гонадотропни хормони.

В случаите, когато водещо е затлъстяването с различни метаболитни нарушения, диетата и повишената физическа активност се препоръчват от 80% от всички интервюирани. Терапията с Метформин е значително по-предпочитана от групата на ендокринолозите (100% с/у 40%, $p=0,002$).

Наг $\frac{1}{2}$ от специалистите допускат, че съществуват разлики в диагностичния и терапевтичен подход към ПКОС според специалността на лекаря. Всички специалисти, както и личните лекари са на мнение, че състоянието не бива да се лекува от ОПЛ.

Обсъждане: Настоящото проучване ясно показва липсата на консенсус между специалистите при диагностиката и лечението на ПКОС.

Въпреки че не се установяват сигнификантни разлики по отношение на диагностичните критерии и избора на хормо-

нални изследвания сред интервюираните, ендокринолозите значително по-често изследват глюкозната хомеостаза. Доказано е, че жените с ПКОС са с по-висок риск и честота на НГТ (30-40%) и тип 2 ЗД (~10%), особено при наличие на фамилна обремененост, затлъстяване и напреднала възраст (12, 19). Инсулиновата резистентност/хиперинсулинемия са ключови в патогенезата на синдрома (4, 22), по-чести при жени с ПКОС в сравнение със здрави незасегнати жени след контролиране за ВМІ, мастната маса и разпределението и (1, 10, 11).

Дислипидемията е друг важен рисков фактор при жени с ПКОС и определя ~2-5 пъти по-висок риск от АХ, атеросклероза и бъдещи ССЗ (28, 33). И въпреки че тя се определя като второто по честота усложнение на синдрома от интервюираните, едва 10% от гинеколозите изследват липиден профил.

В ESHRE/ASHR критериите за ПКОС е включен ултразвуковият образ на ПКЯ (3). Последните се откриват в 17-25 % от общата популация, без съществено влияние върху фертилитета при липса на гр. симптоми (7, 24). Новите ултразвукови критерии за ПКЯ на Jonard et al. (16, 17), имат специфичност 99% и чувствителност 75 % за поставяне на диагнозата ПКОС. За всички интервюирани от нас специалисти наличието на ПКЯ е водещ диагностичен критерий и най-значимото инструментално изследване. Повишеното отношение LH/FSH все още се възприема като дефинитивен критерий за ПКОС, въпреки че има изследвания, доказващи слабата му чувствителност (5, 26).

Интервюираните гинеколози препоръчват предимно терапия с антиандрогени с/без ОКС, докато повече от $\frac{3}{4}$ от ендокринолозите използват Метформин като средство на първи избор, независимо от водещото нарушение (хирзутизъм, менструални нарушения, и др.). Антиандрогените с/без ОКС имат благоприятен ефект върху нивата на андрогените, регулирането на менструацията, хирзутизма, но по-

вишават инсулинемията и намаляват концентрацията на HDL-холестерола. Метформинът е инсулинов сенсibiliзатор, повлияващ благоприятно менструалния цикъл, овулацията, фертилитета и хиперандрогенизма, хиперинсулинизма, хипертонията, дислипидемията, нивата на LH и серумния тестостерон (20, 23, 29-32), което все повече го извежда на преден план в лечението на ПКЯ.

Хипокалорийната диета и повишената физическа активност се посочват като втори/трети избор на лечение, въпреки че подобряват менструалния цикъл, честотата на овулация, намаляват нивата на инсулина и яйчниковата андрогенна продукция чрез редукция на мастната тъкан (18, 21). Спадането на теглото с повече от 5 % спрямо изходното води до спонтанна бременност при 40 % от затлъстелите жени с ПКОС (6). Според гинеколозите промяната в начина на живот е с най-добри резултати при жени със затлъстяване и метаболитни нарушения, докато ендокринолозите избират по-често Метформин в тези случаи, най-вероятно поради необходимостта от повече време и усилия за подкрепа на жените за постигане на истинска промяна в начина на живот.

В световната литература водещ при лечението на инфертилитета е Кломифенът, в съчетание с промяна в начина на живот и/или Метформин при наличие на инсулинова резистентност и наднормено тегло (23, 30, 31). Той предизвиква овулация в 75-80%, с честота на забременяване 38-40 % и риск от многоплодна бременност ~ 3 % (13, 25). При липса на успех се провежда екзогенна стимулация с гонадотропни хормони или аналози на GnRH. За участниците Кломифенът е най-честия избор за лечение на инфертилитет при ПКОС. Промяна в начина на живот и Метформин е втори избор за ендокринолозите с/у 0 % от гинеколозите. За повече от 1/2 от последните клиновидната яйчникова резекция все още следва терапията с Кломифен, въпреки риска от перивариални

сраствания и цикатрикси, които намаляват чувствителността на остатъчната яйчникова тъкан към гонадотропините и овулаторните цикли. Нови оперативни техники са лапароскопския яйчников грилинг (чрез диатермия или лазер), при които успеха за овулация е ~80%, въпреки че се запазва риска от посочените постоперативни усложнения (8).

Макар че само 1/2 анкетираниите допускат различия в терапевтичния подход към ПКОС, всички са на мнение, че наблюдението и лечението на жените трябва да се провежда единствено от специалисти, а не от ОПЛ. Очевидно следващата стъпка е уеднаквяване на подхода на различните медици.

Настоящото проучване демонстрира липсата на единен терапевтичен и диагностичен подход към ПКОС сред специалистите в тази област, като много малка част от тях се придържат към съществуващите консенсуси. Ето защо е необходимо изработване на по-широко национално становище с практическа насоченост, за да се избегне объркването на пациентките, да се осигури приемственост и продължителен терапевтичен успех, както и да се намали риска от късни усложнения.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Орбецова М., В. Орбецова, З. Каменов и др. Сравняване на диагностичните показатели за оценка на нарушенията във въглехидратния метаболизъм при жени със синдром на поликистозни яйчници (PCOS). *Акушерство и гинекология* 2003; 42(4): 10-15
2. Рачев Е. Поликистозна овариална болест. Настоящи данни относно нейната етиология и патогенеза. *Акушерство и гинекология* 1999, 38(2): 42-45
3. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(3): 781-85
4. Bailargeon JP, JE Nestler. Commentary: polycystic ovary syndrome – a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(8): 22-24
5. Cho LW, V Jayagopal, ES Kilpatrick et al. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann of Clin Biochem* 2006, 43(3): 217-19
6. Clark AM, B Thomley, I Tomlinson et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998, 13: 1502-03
7. Clayton RN, V Ogden, J Hodgkinson et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992, 37: 127-31
8. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1996, 2(4): 337-44
9. Cussons AJ, B. Stuckey, J.P.Walsh et al. Polycystic ovary syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and treatment. *Clin Endocrinol* 2005, 62(3): 289-95
10. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800
11. Dunaif A, X. Wu, A. Lee. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E392-99
12. Ehrmann DA, RB Barnes, RL Rosenfield et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22: 141-46
13. Eijkemans MJC, B Imani, AGMJ Mulders et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum. Reproduct* 2003, 18(11): 2357-62
14. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 263-72
15. Franks S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: In defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 786-89
16. Jonard S, J Robert, C Cortet-Rudelli. Ultrasound examination of polycystic ovaries; is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603
17. Jonard S, J Robert, D dewailly. 2005 Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2893-98
18. Kiddy DS, D Hamilton-Fairley, A Bush et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992, 36(1): 105-11
19. Legro RS, A.R.Kunselman, W.C.Dodson, A. Dunaif. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-69
20. Lord JM, IHK Flight, RJ Norman. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-53
21. Moran LJ, M Noakes, PM Clifton. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 812-19
22. Nestler JE, DJ Jakubowitz. Decreases in ovarian cytochrome P450 c17? activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996, 335: 617-23
23. Nestler JE, DJ Jakubowitz, WC Evans. Effects of Metformin on spontaneous and clomiphene-induced function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992, 36:105-11
24. Polson DW, J Adams, J Wadsworth, S Franks. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-72
25. Richardson MR. Current perspectives in Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician* 2003, 68(4):697-704
26. Robinson S, DA Rodin, A. Deacon et al. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol* 1992, 99(3): 232-38
27. Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004, 81(1): 19-25
28. Talbot E, D. Guzick et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 1995; 15: 821-26

29. Unluhizarci K, F Kelestimur, F Bayram et al. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51: 231-236

30. Vandermolen DT, VS Ratts, WS Evans et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75: 310-315

31. Velazquez E, A Acosta, SG Mendoza. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-395

32. Velazquez EM, S Mendoza, T Hamer et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-654

33. Wild R. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod* 2002, 8(3): 231-41

34. Zawadzki JK, A Dunaif. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston 1992: *Blackwell Scientific*, 377-84

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Соня Галчева

Кат. по Педиатрия, К-ка по детска ендокринология, МБАЛ "Св. Марина" ЕАД Бул. "Хр. Смирненски" 1, 9010 Варна
Тел. 052/302 851, вътр. 322;
e-mail: Sonya_Galcheva@mail.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

S. Galcheva
Clinic of Pediatrics endocrinology,
St Marina Hospital, 1. Hr.Smirnenski av. 9010
Varna Tel. 052/302 851 - 322;
e-mail: Sonya_Galcheva@mail.bg

Тенденции в телесното тегло сред българските жени – накъде отиваме?

Александър Шинков

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Trends in Body Weight Among Bulgarian Women – Where Are We Going to?

Alexander Shinkov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Sofia

Резюме

През последните две десетилетия в повечето страни наднорменото тегло и затлъстяването постепенно се превърнаха в сериозен медико-социален проблем. Много автори приемат, че затлъстяването е хронично заболяване с тежки последици за индивида и висока цена за обществото. Със затлъстяването са свързани сериозни здравни рискове – повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, захарен диабет, някои видове карциноми, бронхиална астма, увреждания на опорно-двигателния апарат. Целта на настоящото проучване беше да се оцени честотата на наднорменото тегло и затлъстява-

Abstract

Overweight and obesity have emerged as a serious medico-social problem in most western countries. Many authors assume obesity as a chronic disorder with severe health consequences for the subject and high cost for the society. It is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, diabetes, certain cancers, asthma, joint disorders. The aim of the current study was to assess the prevalence of overweight and obesity among Bulgarian women and explore the possible age trends. Body weight (BW) and height were measured in 4042 female subjects 20-89 years (mean±sd 55,02±10,39 y) and body mass index (BMI) was calculated. The subjects were subdivided into

не сред български жени и да се потърси възрастовата характеристика на проблема. Беше измерен ръст, тегло и се изчисли ИТМ при 4042 жени на възраст 20-89 г и участничките бяха разпределени в групи според възрастта и ИТМ. Установи се среднен ИТМ за цялата група 27,18 kg/m². Най-голям дял имаха лицата с наднормено тегло – 38,3 0%, последвани от тези с нормално – 36,60 % и със затлъстяване – 25,10 %. Морбидно затлъстяване (ИТМ>40 kg/m²) се откри при 1,30% от изследваните. ИТМ и телесното тегло (тг) показаха значимо нарастване с възрастта, като най-нисък беше средният ИТМ при 21-30 годишните (22,33 kg/m²), а най-висок - в групата 61-70 г (28,42kg/m²). Общият процент на лицата със затлъстяване и наднормено тегло в тази група беше 77,07 %. Ръстът показва изразена тенденция към нарастване в по-младите групи (от 154,88 см при най-възрастните, до 166,70 см при най-младите), което може да се отгледва на секуларни тенденции. В заключение, наднормено тегло и затлъстяване се установи във висок процент от изследваните лица, като най-засегнати бяха средната и напреднала възраст. Резултатите са сходни с получените по-рано в нашата и в други страни и насочват вниманието към необходимостта от сериозни и неотложни мерки за борба с проблема.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: затлъстяване при жени-те, ИТМ, възрастови тенденции

Тенденции в телесното тегло сред българските жени – накъде отиваме?

През последните две десетилетия в повечето страни наднорменото тегло и затлъстяването постепенно се превърнаха в сериозен медико-социален проблем.

groups according to age and BMI. Mean BMI for the whole sample was 27,18kg/m². Thirty-eight percent were overweight, 37% were with normal weight and 25% were obese. Morbid obesity (BMI>40kg/m²) was found in 1% of the subjects. BMI and BW demonstrated increase with age BMI. It was lowest in the 21-30 year olds (22,33 kg/m²) and peaked in the group 61-70 y (28,42kg/m²). The sum percentage of overweight and obesity in this group reached 77,07%. The height showed a significant increase towards the younger ages (154,88 cm in the eldest to 166,70 cm in the youngest group), possibly reflecting secular trends. In conclusion: high rates of overweight and obesity were observed with middle-aged to elderly females most affected. The results are in accord with those of previous studies in Bulgaria and abroad and call for prompt action.

KEY WORDS: female obesity, BMI, age-related trends

След 1980 г се наблюдава изразена тенденция към стръмно повишаване на честотата на затлъстяването и на норменото тегло (5). По данни на Световната Здравна Организация (СЗО) броят на затлъстелите лица в САЩ, Източна Европа, Великобритания, Близкия Изток, Тихоокеанския

регион и Китай през този период е нараснал тройно.(16) Сумарната честота на наднормено тегло сред възрастното население на САЩ например за 2000 година е 64,3 %, на затлъстяване 30,5 %, а на морбидно затлъстяване (ИТМ над 40 kg/m²) – 4,7 %.(5) Тенденцията е недвусмислена и засяга практически всички щати.(10) Ma et al.(11) съобщават за увеличение на честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред възрастното население в Китай за периода 1992-2002г. с 43,7 % до 66,7 %.(7) В някои страни от третия свят (Самоа) 70 % от възрастното население отговаря на критериите за затлъстяване. Paul Zimmet поетично нарича феномена „Изгубеният рай“.(18) През последните години проблемът засяга все повече и децата и юношите. По данни на Ludwig честотата на затлъстяването сред децата от различни етнически групи варира между 12 % и 27 %.(8) Приема се, че затлъстяването е хронично заболяване с тежки последици за индивида и висока цена за обществото.(14) Със затлъстяването са свързани сериозни здравни рискове – повишена сърдечно-съдова заболеваемост,(13) захарен диабет, някои видове карциноми,(6) бронхиална астма, (12) увреждания на опорно-двигателния апарат.

За оценка на телесното тегло и затлъстяването се използват различни критерии. Макар да е известно, че не е оптималния показател за измерване на сърдечно-съдовия риск, (2) в повечето големи проучвания през последните десетилетия като маркер се използва индексът на телесна маса (ИТМ). За „норма“ се приема ИТМ 18,5-25 kg/m², наднормено тегло е налице при ИТМ между 25 и 30, а затлъстяване – при ИТМ над 30 kg/m².

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред българските жени според изчислените стойности на ИТМ и да се съпоставят резултатите с получаваните от автори в други страни, както и да се проследят възрастовите за-

висимости на проблема.

Материали и методи

Обект на изследването са 4212 жени на възраст между 21 и 89 г (55,02±10,39) от градовете София, Казанлък, Кюстендил, Кърджали, Шумен, обърнали се за амбулаторно изследване на количествен костен ултразвук между януари 2002 г и декември 2004г. Бяха изключени индивиди със заболявания като хронична бъбречна недостатъчност, хемодиализно лечение, активна тиреотоксикоза, напреднали злокачествени тумори (общо n=170). При оставащите 4042 беше изчислен индекс на телесна маса (ИТМ) – телесно тегло (kg)/ръст (m)². Изследваните лица бяха разделени по възраст на групи, обхващащи 10-годишни интервали (Таблица 1).

Проследените лица общо и поотделно във възрастовите групи бяха разпределени според ИТМ в няколко подгрупи както следва: Група 1 - ИТМ <20 kg/m², Група 2 - 20-24,99 kg/m², Група 3 - 25-29,99 kg/m², Група 4 - 30-34,99 kg/m², Група 5 - 35-39,99 kg/m² и Група 6 – 40 и над 40 kg/m².

Статистически анализ бе извършен с помощта на SPSS for Windows v.11 (SPSS Inc., Chicago, IL). Диаграмите бяха построени с MS Excel 2000 (Microsoft corp.). Стойностите на повечето показатели са представени като средни ± стандартно отклонение. За проверка достоверността на разликите между отделните групи, се приложи вариационен анализ (One way ANOVA, post-hoc анализ Turkey HSD). За изследване на връзката между възрастта и отделните показатели беше използван корелационен коефициент на Pearson. За сигнификантно се прие p<0,05.

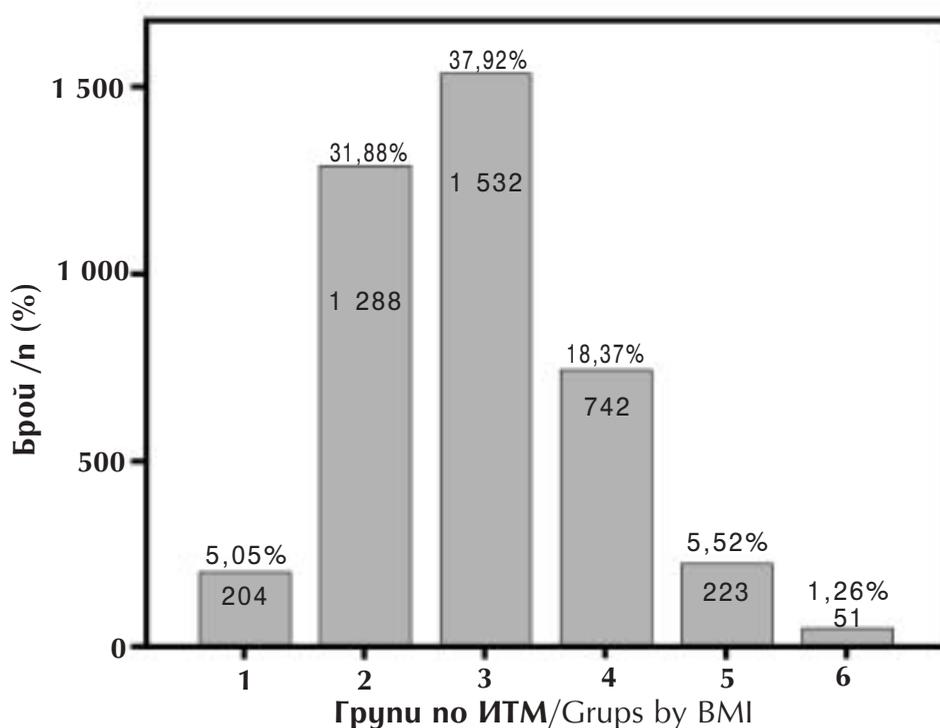
Резултати

Средният ръст за цялата изследвана група беше 161,03 ± 6,99 cm (137-185), средното телесно тегло – 70,13 ± 12,98 kg (38-157).

Прави впечатление високият среден ИТМ – 27,18 kg/m². Разпределението на изс-

Таблица 1. Разпределение на изследваните жени в групи по възраст.
Table 1. Distribution of the studied population into age groups.

	21-30 г years	31-40 г years	41-50 г years	51-60 г years	61-70 г years	71-80 г years	81-90 г years
Брой (%) Number n (%)	45 (1,11)	235 (5,81)	1083 (26,79)	1523 (37,68)	820 (20,29)	312 (7,72)	24 (0,59)
Средна възраст Mean age	26,53	37,17	46,51	54,96	65,02	74,15	82,42



Фигура 1. Разпределение на изследваните лица според стойностите на ИТМ.

Figure 1. Distribution of the studied subjects by BMI groups.

ледваните лица в групи според ИТМ е представено на фигура 1. Най-голям е процентът на лицата с наднормено тегло (група 3) – 38,30 %, последван от тези с нормално тегло (група 1 и 2) – 36,6 %. Висок е дялът на индивидите със затлъстяване, като кумулативният процент на трите „затлъстели“ групи (4, 5 и 6) се доближава до този на здравите лица (25,1 %).

При анализиране на показателите по възрастови групи (Таблица 2) прави впечатление изразената динамика в средния ръст: най-висок в най-младата група (166,70 cm) и постепенно намаляващ с нарастване на възрастта ($p < 0,001$). Разликите в средните стойности за ръста между всички съседни групи са достоверни (One-way ANOVA, $p < 0,01$) с изключение на групи-

Таблица 2. Средни стойности на ръст, телесно тегло и ИТМ в различните възрастови групи. Разликите в ръста са сигнификантни ($p < 0,05$) между всички съседни групи с изключение на групи 2 и 3 ($p = 0,344$) и групи 6 и 7 ($p = 0,677$). Разликите в телесното тегло са сигнификантни ($p < 0,001$) между групи 2-3, 3-4, 4-5, но не и 1-2 ($p = 0,139$), 5-6 ($p = 1,00$) и 6-7 ($p = 0,490$). Разликите в ИТМ са сигнификантни ($p < 0,001$) между всички съседни групи с изключение на 1-2 ($p = 0,094$), 5-6 ($p = 0,717$) и 6-7 ($p = 0,259$).

Table 2. Height, body weight and BMI in each age group, presented as means \pm standard deviations (SD). Differences in height were significant ($p < 0,005$) between all adjacent groups excluding groups 2-3 ($p = 0,344$) and 6-7 ($p = 0,677$). Differences in body weight were significant ($p < 0,001$) between all groups with the exclusion of 1-2 ($p = 0,139$), 5-6 ($p = 1,00$) and 6-7 ($p = 0,259$). The differences in BMI were also significant ($p < 0,001$) between all groups except 1-2 ($p = 0,094$), 5-6 ($p = 0,717$) and 6-7 ($p = 0,259$).

	Групи/ Groups						
	1	2	3	4	5	6	7
Ръст/Height	166,70*	163,48	162,51*	161,45*	159,49*	156,91	154,88
SD	7,39	6,62	6,14	6,16	5,67	5,73	6,51
Телесно тегло Body weight	61,85	65,26	68,84	71,34	72,25	68,82	61,75
SD	10,47	13,61	12,87	13,10	12,18	11,91	12,92
ИТМ/BMI	22,33*	24,44*	26,07*	27,38*	28,42*	27,94	25,64
SD	4,07	4,99	4,74	4,89	4,72	4,62	4,58

ме 2-3 (31-40/41-50 г) и 6-7 (71-80/81-89 г), където разликата не е статистически значима. Разликите в телесното тегло са сигнификантни ($p < 0,001$) между групите 2-3 (31-40/41-50 г), 3-4 (41-50/51-60 г) и 4-5 (51-60/61-70 г).

Телесното тегло и ИТМ от своя страна показват тенденция към повишаване с възрастта с пик в групата 61-70 г ($28,42 \text{ kg/m}^2$) и след това леко снижаване. Post Hoc анализът на промяната на ИТМ между поредните групи показва сигнификантни разлики ($p < 0,01$) при всички групи без 1-2 (21-30/31-40 г) ($p = 0,094$), 5-6 (61-70/71-80 г) ($p = 0,717$) и 6-7 (71-80/81-89 г) ($p = 0,259$). На Фигура 2 е представено процентното разпределение на индивидите с ниско, нормално и наднормено тегло и затлъстяване в отделните възрастови групи. Пикът на затлъстяване е в седмото десетилетие от живота.

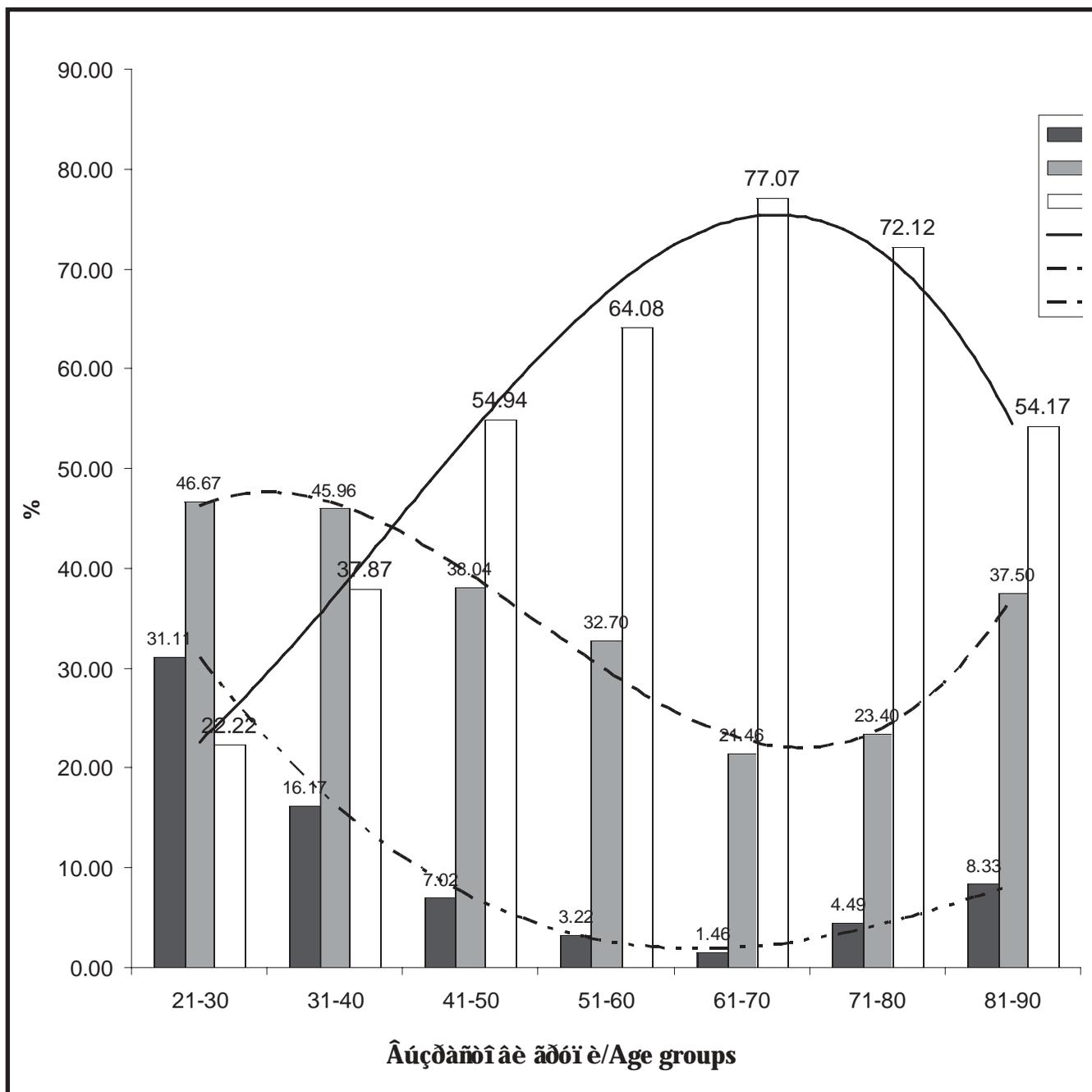
Кумулативният процент на индивидите с наднормено тегло и затлъстяване в тази група достига 77,07 %. Допълнител-

ният анализ на групата с ИТМ над 25 kg/m^2 е представен на фигура 3. Доминират индивидите с наднормено тегло (до 44,51 % в групата 61-70 г). Честотата на лицата с високостепенно затлъстяване, с ИТМ над 35, също е най-висока в тази група – 9,04 %, докато най-висока честота на морбидно затлъстяване ($\text{ИТМ} > 40 \text{ kg/m}^2$) се наблюдава в предходната група (1,58 %). Разликите не са значими.

Изследването на костните показатели на предмишница (скорост на звука – SOS на дистален радиус, апарат Sunlight Omnisense) показва зависимост с ръста, но не и телесното тегло. Подробните резултати не са представени, тъй като се отклоняват от основната тема на настоящата статия и са предмет на отделна работа.

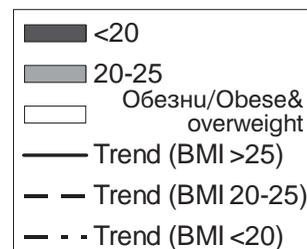
Обсъждане

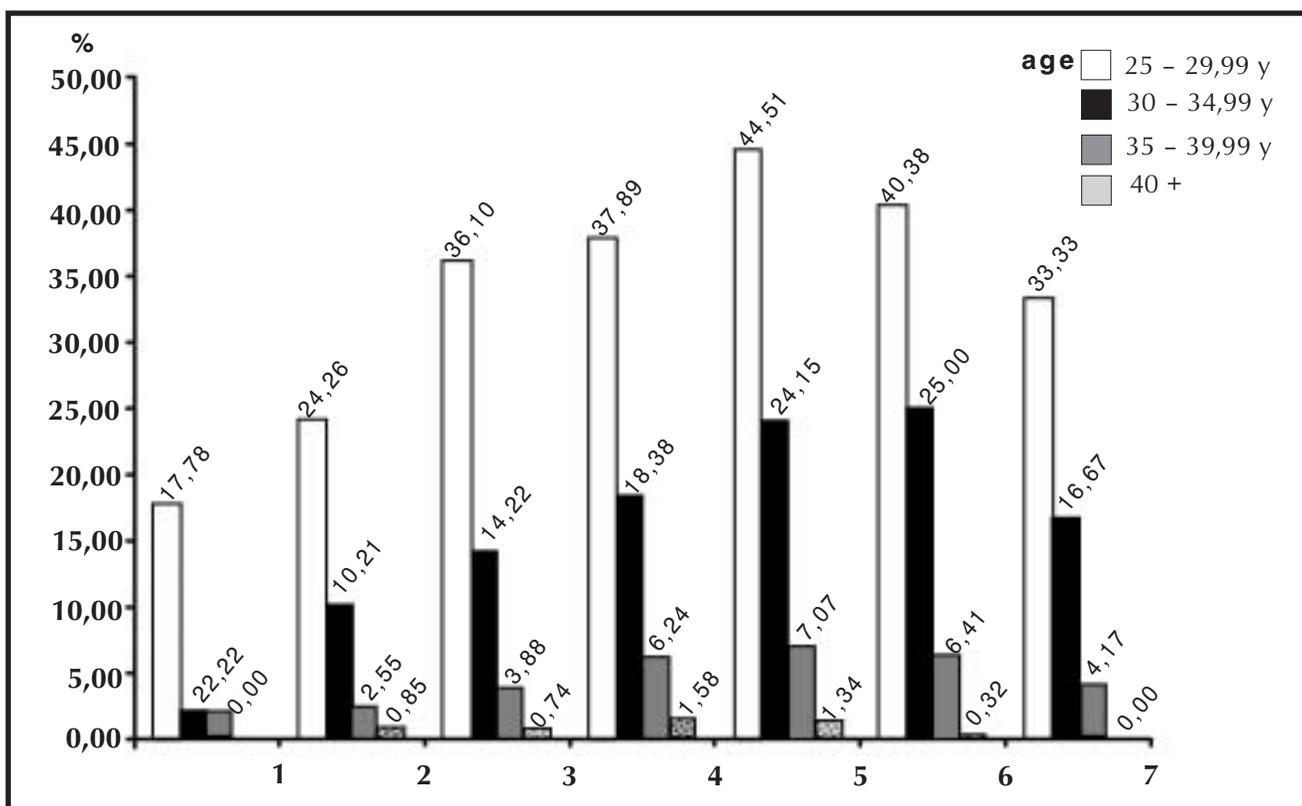
Проблемът затлъстяване по света приема застрашаващи размери и неслучайно се говори за „епидемия“. Съществува обаче разминаване в представите за „нор-



Фигура 2. Процентно разпределение на индивидите с ниско, нормално и наднормено тегло и затлъстяване по възраст.

Figure 2. Percentage of the subjects with low, normal and above normal body weight as a function of age.





Фигура 3. Процент на индивидите с наднормено тегло и в групите със затлъстяване във всяка възрастова група. Стойностите представляват процента от всички лица в съответната възрастова група. Разликата до 100% е за сметка на лицата с нормално телесно тегло.

Figure 3. Percentage of the subjects with overweight and obesity in each age group. The numbers represent the percent of the total number of subjects in the respective age group. The remaining percent to 100% reflects the normal-weight subjects.

мално“ телесно тегло и затлъстяване, както и за критериите, по които да се оценява обезния статус. През последните години се доказва, че сърдечно-съдовият риск се определя основно от висцералното мастно натрупване. Индексът на телесна маса от своя страна при много здрави индивиди не отразява количеството на мастната тъкан, нито разпределението и в тялото и не е надежден критерий за сърдечно-съдовия риск.(2) Макар и ИТМ да е удобен за „стандартно“ население от Каказката раса, това не важи и за лица с нисък ръст,(8) както и за населението в някои региони, например Индия, Индокитай, Малайзия. Демонстративен е примерът, публикуван от CS Yajnik в Lancet.(17) Някои автори пред-

лагат корекция на критериите за „нормално“ тегло и затлъстяване в тези групи.(9) Въпреки тези ограничения обаче, ИТМ остава основен инструмент за оценка на затлъстяването, одобрен от СЗО, и се прилага в широката медицинска практика и в повечето проучвания по темата.

По тази причина и в настоящото изследване се използва ИТМ. Като недостатък на проучването могат да се приемат липсата на допълнителни измервания – процент мастна тъкан, обиколка талия. Въпреки това, получените резултати показват една доста тревожна тенденция. Честота на затлъстяване и наднормено тегло сред българското женско население е висока и сходна с тази в много от Стран-

ните от Европа и Северна Америка. При проведеното национално проучване на храненето на населението през 2004 г. (Байкова, Д. и сътр., непубл. данни) се установява наднормено тегло при 41 % от мъжете и 34 % от жените, а затлъстяване – при 22 % от мъжете и 16,6 % от жените. Авторите установяват най-висока честота на наднормено тегло и затлъстяване сред жените 60-70 г, съответно 39 % и 32 %. Резултатите от програма СИНДИ за 2002 г сочат ИТМ 25-29,9 при 27,7% от населението и над 30 % при 24,4 %. Сходни са и цитираните данни в бюлетините на СЗО,(15) където прогнозите за следващите 5 години показват по-нататъшно увеличение на процента на затлъстелите лица.

Резултатите от настоящото изследване се доближават и до данните, получени от Фрамингамското проучване: 26% наднормено тегло и затлъстяване в групата 35-45 г, 55% в групата 45-55 г и 70% от жените в групата 55-65 години.(14) В същата студия наднорменото тегло и затлъстяването при мъжете показва сходни честоти, но възрастово-зависимото нарастване е по-слабо изразено.

Причините за значителната честота на наднорменото тегло са разнообразни – подредено по определен начин ежедневие без време за движение и спорт. Небезизвестен е фактът, че българките „традиционно“ не спортуват.(4) Нерационалното хранене в страните от Западното полукълбо е изключително важен фактор. Наличието на достъпна, висококалорична, не особено качествена и „изкушаваща“ във вкусово отношение храна създава условия за хронично прехранване на значителни групи от населението. В своето изследване в Бургаска и бивша добричка области през 1991 г Д. Попова и сътр.(3) установяват нерационално и обилно хранене при значителна част от проучваното население. В края на 20-ти и началото на 21-ви век всички тези фактори играят значителна неблагоприятна роля и у нас. Още повече,

че политико-социално-икономическият преход също допринесе за нездравословното хранене на българите.(1)

Нарастването на честотата на наднорменото тегло и затлъстяването с възрастта също си имат логичното обяснение. В индустриалните страни телесното тегло нараства в годините след пубертета с 8-9 кг.(4) При жените нерядко втори „тласък“ са бременностите и ражданията. При изследваните в настоящото проучване жени се установи отчетлив пик на наднормено тегло и затлъстяване в напреднала възраст, наблюдаван и от други автори.(3) Вероятно роля тук играе периодът около и след менопаузата. Установено е, че през първите постменопаузални години при повечето жени настъпва увеличаване на количеството на мастната тъкан с извременно централно преразпределение. Не може обаче да се изключи и възможността за „фалшиво“ завишаване на ИТМ във възрастните групи 61-70 и 71-80 г. Остеопорозата засяга 30-40% от 60-80-годишните жени и при немалко от тях са налице прешленни деформитети, както и разнообразни дегенеративни промени в гръбначния стълб, което води до намаляване на ръста и неизбежна промяна на ИТМ при незначимо променено телесно тегло. Продължаващата редукция на ръста в последващото десетилетие заедно с естественото спадане на телесното тегло са вероятно едни от причините за „пречупване“ на тенденцията и намаляването на ИТМ и процента на затлъстяване при най-възрастните. Измерването на телесен състав с процента на мастна тъкан при тази група вероятно би хвърлила повече светлина върху въпроса, особено предвид и характерната за тази възраст промяна в съотношението мускулна/мастна маса.

Изводи

Наднорменото тегло и затлъстяването засягат значителна част от българските жени особено в средна и напреднала

възраст (съответно 64,07 и 77,08 %). Получените данни не се различават от тези в другите европейски страни и страните от Северна Америка. Затлъстяването се придружава от висок здравен риск и би трябвало да се възприема като болест, налагаща навременна, ефективна, а в някои случаи и агресивна интервенция.

Авторът благодари на ендокринолозите д-р Лорета Терзиева и д-р Елза Ченгелиева и екипите на РИОКОЗ – град Кърджали и РИОКОЗ – град Шумен за безценното съдействие, без което настоящото изследване не би било възможно, както и на фирма Eli Lilly за технологично осигуряване на изследванията в Шумен и отчасти в София.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. МЗ. Доклад за здравето на нацията в начало на 21 век. *Анализ на провежданата реформа в здравеопазването*, 2004.
2. Каменова П. Показатели на инсулиновата чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет, *Ендокринология*, 10, 2005, 3, 154-162
3. Попова Д, Р. Наумова. Показатели за физическо развитие в бургаска област и бившия Добрички окръг. В „Нови данни за храненето и епидемиологията на социалнозначимите обменни заболявания“, сборник, под ред. Л. Балабански, София, МА-ЦНИМЗ, 1991, 13-23
3. Borissova A-M, R.Kovatcheva, A.Shinkov, M.Vukov, R.Shigarminova. Influence of Nutrition, exercise and unhealthy habits on bone mass in middle-aged bulgarian women, *Balneoclimatologia*, 2004, 28, 2–4, 17-22
4. Bray G.A. Physiology and consequences of obesity. Dec 2000. *Medscape CME activity*.
5. Calle E, R Kaaks, Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms, *Nat Rev Cancer*, 4, 2004, 8, 579-591.
6. Deurenberg-Yap M, G Schmidt, WA van Staveren and P Deurenberg, The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes*. 2000 24, 1011-1017

7. Lara-Esqueda A, Aguilar-Salinas CA, Velasquez-Monroy O et al. The body mass index is a less-sensitive tool for detecting cases with obesity-associated co-morbidities in short stature subjects. *Int J Obes*, 28, 2004, 1443-1450.

8. Ludwig D, Peters JC, Sturm R. Symposium: The Obesity Epidemic. Environmental and Economic Issues. *Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association*; June 13-17, 2003.

9. Mokdad A, M Serdula, W Dietz, B Bowman, J Marks; J Koplan. The Spread of the Obesity Epidemic in the United States, 1991-1998, *JAMA*. 28, 21999, 1519-1522.

10. Ma GS ; Li YP ; Wu YF et al. The prevalence of body overweight and obesity and its changes among Chinese people during 1992 to 2002. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 39, 2005, 5, 311-5

11. Schaub B, Von Mutius E, Obesity and Asthma, What Are the Links?, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5, 2005, 2, 185-193.

12. Shirai K, Obesity as the Core of the Metabolic Syndrome and the Management of Coronary Heart Disease, *Curr Med Res Opin*, 20, 2004, 3, 295-304.

13. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience, *Arch Intern Med*, 162, 2002, 1867-1872.

14. WHO Global Infobase Online. 2005 at www.who.ch

15. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO technical report series, n 894*, WHO, Geneva, 2000.

16. Yajnik CS. *Lancet* 363, 2004, 9403, 163

17. Zimmet P. Diabetes and obesity worldwide - epidemics in progress: Paradise lost. Presented at the 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10, 2000; San Antonio, Texas.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Александър Шинков
УСБАЛЕ, Ул. Д. Груев 6, София 1303
e-mail: shinkovs@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Alexander Shinkov, MD
Univ. Hospital of Endocrinology
6 Damian Gruev St, Sofia 1303, Bulgaria.
e-mail: shinkovs@abv.bg

Селен и тиреоиден статус при деца от ендемичен район в условията на адекватна йодна суплементация

Б. Лозанов¹, К. Цачев², Г. Кирилов¹, Р. Ковачева¹, Е. Ацева³, Е. Апостолова⁴, П. Добриков⁴

¹ Медицински университет – София, УСБАЛЕ;

² Катедра по клинична лаборатория и имунология, МУ – София;

³ Национален център за промоция на общественото здраве;

⁴ МБАЛ – гр. Смолян

Selenium and Thyroid Status in Children Living in an Endemic Region with adequate iodine supplementation

B. Losanov¹, K. Tzachev², G. Kirilov¹, R. Kovatcheva¹, E. Aceva³, E. Apostolova⁴, P. Dobrikov⁴

¹ Medical University – Sofia;

² Dept. Clinical Laboratory and immunology, MU – Sofia;

³ National Center for Public Health Promotion;

⁴ General Hospital – Smolian

Резюме

Селенът е есенциален микроелемент, участващ активно в метаболизма на йода и тиреоидните хормони. Селеновият дефицит води до нарушения в тиреоидната хомеостаза като редуцира интратиреоидния йоден пул и хормоносинтезата с последваща стимулация на ТСХ-продукцията и развитие на гуша. Най-чувствителни са децата и рисковите групи в йоддефицитните райони, където йодният и селеновият дефицит най-често се съчетават и взаимно потенцират.

Целта на настоящето епидемиологично проучване е да бъде изследван селеновия и тиреоидния статус в представителни групи деца от Смолянския ендемичен район в условия на системна йодна суплементация.

Abstract

Selenium is an essential trace element which takes part in iodine and thyroid metabolism. The selenium deficiency might cause a number of medical implications by decrease of intrathyroid iodine pool and hormone synthesis resulting in stimulation of TSH and goiter development. The children are at particular risk especially in endemic areas where iodine and selenium deficiencies may coexist and intensify their effects.

The aim of the present epidemiological study was to investigate selenium and thyroid status of a representative groups of children in an iodine deficient area in South Bulgaria after a long-term iodine supplementation by iodized salt.

The study comprised 165 school-age children (SAC), the equal number of randomly

В проучването бяха обхванати 165 деца на възраст от 7 до 10 г., по равен брой момчета и момичета (включени на случаен принцип), всички родени и живущи в 7 градски и селски общини на Смолянски окръг. Като контролна група бяха изследвани и 31 деца от София-град. Освен клинично изследване и ехографско определяне на тиреоидния обем (апарат „Siemens“, 7,5 MHz/q), бяха взети кръвни проби за селен в серума, изследван чрез атомно-абсорбционна спектрофотометрия, глутатион-пероксидаза в еритроцити (GSH-Px, по метода на Paglia & Valentine), ТСХ („Delfia“, 0,3 – 4,0 mIU/l), тиреоглобулин (Tg, „BRAHMS“, 3-40 ng/ml) и тирео-пероксидазни антитела (TPO-Ab, „BRAHMS“, позитивни > 60 U/ml, суспектни – 30 до 60 U/ml). В проби пресна урина бе изследвано количеството йод (по метода на J. Dunn).

Резултатите за всички деца от Смолянски окръг показаха стойности на серумния селен в границите 513,6 - 1328,3 nmol/l, средна стойност 943,3 ±180,7 и медиана – 920,96 nmol/l (доверителен интервал 0,90). Средната стойност на селена при децата от София – град (1043 ± 104,5 nmol/l, медиана – 1053 nmol/l) е сигнификантно по-висока ($p < 0,001$) и съответства на двукратно по-висока активност на GSH-Px спрямо тази при 1/3 от децата от Смолянски окръг (съответно 42 и 22 U/grHb). Установените разлики корелират с честотата на гушавостта (4,81 % в Смолянски окръг и 3,2 % в София), каквито разлики се установяват и между отделни селища на Смолянски окръг. Най-висок процент гушавост показва гр. Девин – 6,45 %, срещу 3,5 % за района Мадан-Златоград; честотата ѝ в двата района е в обратна корелация с намерените серумни нива на селена. Йодната екскреция с урината при всички изследвани групи е нормална, с медиана съответно 191 и 193 mcg/l за Смолянски окръг и София-град. Липсват значими разлики между средните стойности на ТСХ и тиреоглобулина, които са в референтните граници. Повишени или гранични стойности на ТСХ

selected boys and girls aged 7-10 yr living in 7 settlements of Smolyan district (SmD) as well as 31 age/sex-matched SAC in Sofia-Capital (SfC) as a control group. The methods applied are: clinical investigation, thyroid volumetry by US („Siemens“, 7,5 MHz), blood samples for serum selenium measurement by atomic absorption spectrophotometry, glutathione peroxidase activity in erythrocytes (GSH-Px, by Paglia & Valentine), TSH („Delfia“, 0,3 – 4,0 mIU/l), thyroglobulin (TG - „BRAHMS“, 3-40 ng/ml), TPO-Ab („BRAHMS“) and single samples for urinary iodine excretion (UIE, by J. Dunn et al).

Results: The data obtained showed serum selenium concentration of SmD group in the reference limits 513,6 – 1328,3 nmol/l (mean value 943,3±180,7), median 920,96 nmol/l (confidence interval: 0,90). Mean selenium value of control group (SfC) – 1043±104,5 nmol/l (median 1053) was significantly higher ($p < 0,001$) and corresponded to two-fold higher GSH-Px activity than in 1/3 of the samples from SmD group (42 vs 22 U/grHb respectively). The differences between the two compared groups of SAC regarding to both parameters corresponded to the goiter prevalence (4,81 % in SmD and 3,2 % in SfC). Similar relationships were established also between some settlements of SmD: the highest goiter prevalence and mean thyroid volume were observed in SAC from Devin-city (6,45%) vs those from Madan-Zlatograd (3,5%) ($p < 0,05$). The same were found to be in inverse correlations with selenium values. UIE in all studied groups was within normal range: median – 191 and 193 mcg/l in SmD and SfC respectively. There were no significant differences between the mean TSH and TG values between the two compared groups nor any correlations with selenium levels in these. High and borderline TSH values were found in 3,9 % of the studied 152 SAC in SmD and 2,6 % were TPO-Ab positive cases.

The results of this study showed a moderate selenium deficiency in SAC aged 7-10 y living in Smolyan endemic district. Under systemic and adequate iodine supplementation the serum selenium concentrations correlated with the mean thyroid volume and the goiter rate esti-

установихме в 3,9 % от изследваните 152 деца в Смолянски окръг, а позитивни и гранични стойности на ТРО-Ab – в 2,6 %.

Получените резултати доказват наличие на умерен селенов дефицит при децата от 7 до 10 г. възраст в Смолянски окръг. Същият корелира със средния тиреоиден обем и честотата на гушавостта, която в някои селища (гр. Девин) показва персистираща лека ендемия при липсата на данни за персистиращ йоден дефицит. Не се установява корелация между селеновия дефицит и честотата на тиреоидните функционални и имунологични нарушения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: селен, щитовидна жлеза, йодурия, ендемична гуша

Селенът е есенциален микроелемент, който активно участва в регулацията на щитовидната жлеза на централно и периферно ниво. Неговите ефекти в тиреоидеята и периферните тъкани се осъществява чрез дейодиназите, които са селенопротеини с ключово значение за конверсията на тироксина (Т4) в активен хормон (Т3). Активността на дейодиназа тип 1 (ДЙ-1) в тиреоцитите има важно значение за интратиреоидната икономика на йода чрез рециклирането му в синтеза на йодтиронини (8). Доказано е, че при селенов дефицит интратиреоидният йоден пул се редуцира с 15–20 %, успоредно със снижение на Т4 и Т3 продукцията. Вследствие на това нуждите от йод нарастват, стимулира се секрецията на ТСХ и обемът на щитовидната жлеза нараства – развива се гуша (2, 11). Свързаната с дефицит на селен ниска активност на тиреоидната глутатион-пероксидаза, успоредно с повишеното генериране на супероксид под влияние на ТСХ, води до траен оксидативен стрес, цитотоксичност и увреждане на жлезата дори в условията на нормален йо-

genated by echography but which exceeded 5 % of SAC in some settlements without any functional or autoimmune thyroid disturbances.

KEY WORDS: Selenium, thyroid gland, urinary iodine, endemic goitre

ген прием. При съчетание на йоден и селенов дефицит нарастват честотата и спектърът на йоддефицитните заболявания в ендемичните райони, в т.ч. вроденият хипотиреоидизъм и микседематозният ендемичен кретинизъм (3,4,13)

Проучванията в България, проведени в края на 80-те години, са показали значително по-ниска серумна концентрация на селен отколкото тази в САЩ, Канада, Япония и редица европейски страни (12). Досега у нас липсват популационни проучвания относно селеновия и тиреоидния статус в рисковите групи, специално тези в йоддефицитните ендемични райони на страната и/или райони с доказан селенов дефицит.

Целта на настоящето проучване е да бъде изследван приемът на селен, йодният и тиреоидният статус в представителни рисковите групи от Родопския ендемичен район, като се потърсят зависимости между нивото на селена в периферна кръв, честотата на гушавостта, функционалния и имуно логичния тиреоиден статус в условията на системна йодна суплементация.

Дизайн на проучването и методи на изследване

В рандомизирано сравнително проучване бяха включени представителни групи ученици от 10 училища в 7 селища на Смолянски окръг – градовете Смолян, Девин, Мадан, Златоград и селата Борино, Старцево, Върбина – общо 318 деца на възраст от 7 до 10 години (по равен брой момчета и момичета), разпределени в групи по 30–32 ученика от всяко училище.

Извършените изследвания включваха: клинична оценка с оглед и палпация на щитовидната жлеза, ръст и тегло; ехография на щитовидната жлеза жлеза с апарат „Siemens“ (7,5 MHz, с вградена програма за автоматично-електронно определяне обема на всеки лоб); кръвни и уринни проби за лабораторен анализ на всяко второ дете по случаен принцип (165 деца). Взетите проби, съхранени при 70 гр. по Целзий, бяха транспортирани до София и изследвани за:

– йодна екскреция в еднократна порция урина (по J. Dunn et al)

– селен в серума – чрез електротермална атомна абсорбция /референтни стойности: 423 – 1123 pmol/l/

– глутатион-пероксидазна активност в еритроцити (GSH-Px) – по метод на Pagla & Valentine (референтни стойности: 27,5 – 73,6 U/grHb)

– TSH („Delfia“, 0,3 – 4 mIU/l), Тиреоглобулин в серума – Tg („Brahms“, 3 – 40 ng/ml); ТРО-Ab („Brahms“: позитивни > 60 U/ml, негативни < 30 U/ml, суспектни – между 30 и 60 U/ml)

Получените резултати бяха обработени статистически и сравнени с тези при контролна група, включваща 32 ученици от гр. София. Лабораторните показатели бяха изчислени като средни величини със съответни стандартни отклонения, персенти и медиани, с определяне на разпределението им. Бяха потърсени корелационни зависимости между отделните показатели, а също и между отделните групи по местоживее, пол и възраст. Ехографските обеми на щитовидната жлеза бяха съпоставе-

ни с международните стандарти, приети от СЗО (1997).

Резултати

Установеният среден обем на щитовидната жлеза при 165 деца от Смолянски окръг е $4,02 \pm 1,37$ мл, като същият нараства от 7 до 10 г. възраст при липса на съществени разлики по пол в отделните възрастови групи (табл. 1). Налице е високозначима статистическа разлика ($p < 0,05$) между средния обем на жлезата от района на Мадан-Златоград ($3,36 \pm 1,14$ мл; $n=72$) и намерените обеми в Смолян и Девин, съответно $4,39 \pm 1,47$ мл ($n=63$) и $4,80 \pm 0,87$ мл ($n=30$).

Честотата на случаите с тиреоиден обем надхвърлящ 97-ия персентил по стандартите за възраст и пол (WHO, 1997), отразяваща реалната честота на гушавостта, е 4,81 % за цялата изследвана популация от Смолянски окръг, срещу 3,2 % за контролната група деца от София-град. Разпределението на случаите е неравномерно: честотата на тези с обем >P 97 е най-висока в гр. Девин (6,45 %), значително по-ниска е в гр. Смолян (4,76 %) и най-ниска в района на гр. Мадан –Златоград (3,5 %). Ногозни струми (единични възли) се установиха само при 3 деца (1,8 %), високостепенни – при нито едно. Не се установиха данни за изоставане във физическото и нервно-психическото развитие на децата, включително на тези показали увеличен тиреоиден обем.

Йодната екскреция с урината показва нормални стойности във всички изследвани групи и селища на Смолянски окръг, с медиана 191 mcg/l, срещу 193 mcg/l в контролната група от София-град. Разпределението на резултатите показва, че само 4,7 % от изследваните проби от всички селища на окръга са < 100 mcg/l. Фиг. 1.

Средната концентрация на селен в серума е $943,3 \pm 180,7$ pmol/l /медиана – 920,26 pmol/l/. Същата е сигнификантно по-ниска от тази в контролната група деца от София-град: $1043,7 \pm 104,5$ pmol/l /медиана – 1053 pmol/l/ ($p < 0,001$) – Фиг. 2.

Хистограмата на разпределение показва, че 50 % от стойностите на селена в Смолянски окръг са < 900 pтol/l Фиг. 3.

Това е в съответствие със стойностите на еритроцитната глутатион-пероксидаза, която при 31 % от изследваните 114 деца е < 22 U/grHb – двукратно по-ниска от тази в контролната група /42,1 ± 6,2/, при която 50 % от пробите показват концентрация на селен > 1000 pтol/l.

Между отделните селища на окръга са налице разлики в средните стойности на селена, които са близки до статистически значимите и съответстват на разликите между средните тиреоидни обеми и процента на гушавост в същите селища според приетите ехографски стандарти (Фиг. 4).

Липсва статистически значима разлика между средните стойности на серумния тиреоглобулин между изследваните деца в Смолянски окръг и тези от София-град. При всички групи същите са < 10 mcg/l, което кореспондира със стойностите на йодна екскреция с урината. Липсва сигнификантна разлика и между средните стойности на ТСХ, чиято медиана в Смолян и София е съответно 2,40

и 2,30 mIU/l. разпределението на индивидуалните стойности на ТСХ в Смолянски окръг /фиг. 5/ показва, че при 122 деца (80 %) ТСХ е < 3,5 mIU/l, при 24 деца (15,7 %) – между 3,5 и 5,4 mIU/l, а при 6 деца (3,9 %) – между 5,5 и 7,7 mIU/l.

Стойностите на тиреопероксидазните тиреоидни антитела /ТРО-Ab/ при 148 от изследваните 152 деца бяха негативни, при 2 деца (1,3 %) – положителни /над 60 U/ml/, а при други 2 (1,3%) – между 30 и 60 U/ml (суспектни).

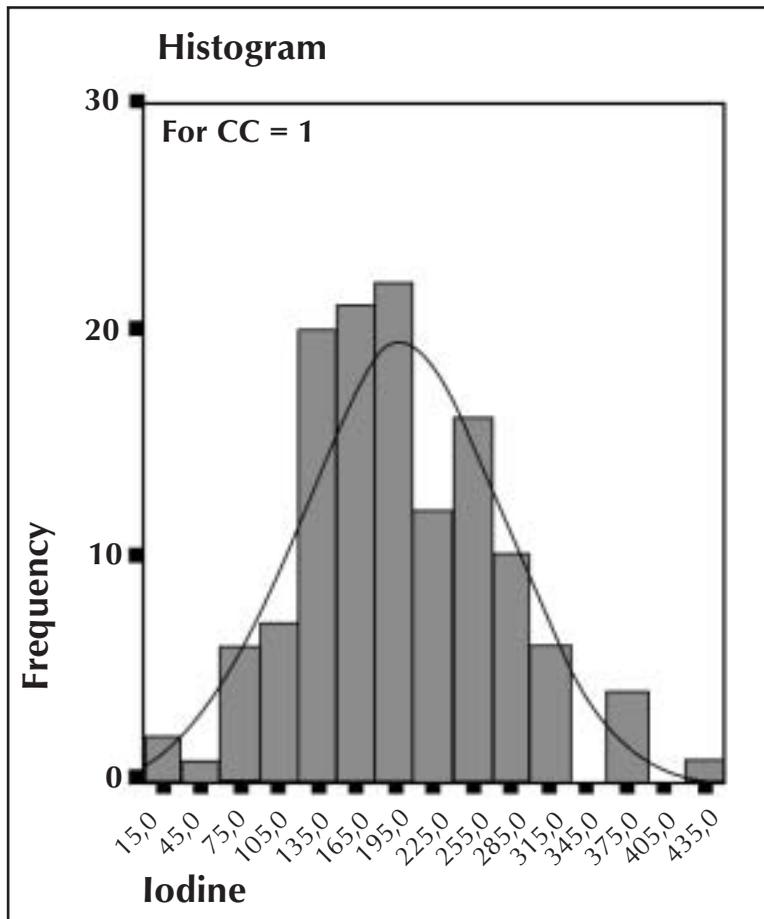
Обсъждане

В България досега няма популационни проучвания върху съдържанието на селен във връзка с йодния и тиреоидния статус, специално в детска популация. Данните от настоящето проучване в Смолянски окръг показватреферентни граници на серумния селен при деца от 6 до 10 г. възраст между 513,6 и 1328,3 pтol/l /средна стойност 943,3 ± 180,7/ и медиана 920,96 pтol/l (конфиденциален интервал 0,90). Получените данни са съпоставими с тези за детската възраст в Англия, Финландия, Франция и са значимо по-ниски отколкото съоб-

Таблица 1. Ехографски средни обеми (мл) и медиана на щитовидната жлеза според възрастта и пола

Table 1. Mean and median thyroid volume (ml) by echography according to age and sex

Гог. (age)	Момчета BOYS (n)	Median (ml) P 50	Mean (ml) X	SD (±)	Момчета GIRLS (n)	Median (ml) P 50	Mean (ml) X	SD (±)
7	18	3,4	3,46	1,26	19	3,1	3,30	0,84
8	23	3,9	3,95	1,18	20	3,8	3,77	0,92
9	23	4,0	4,04	1,11	21	4,0	4,12	1,31
10	20	4,4	4,75	1,42	21	4,4	4,64	2,04
Общо Total	84	4,0	4,06	1,03	81	3,8	3,98	1,44



Std. Dev – 79,0
 Mead – 198,6
 N – 129,0

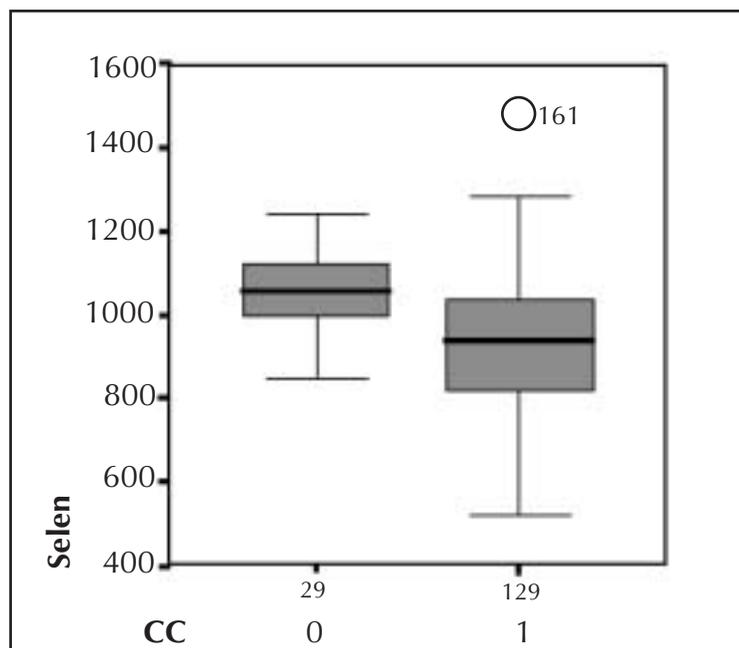
Фигура 1. Хистограма на йодурията при 129 деца от Смолянски окръг

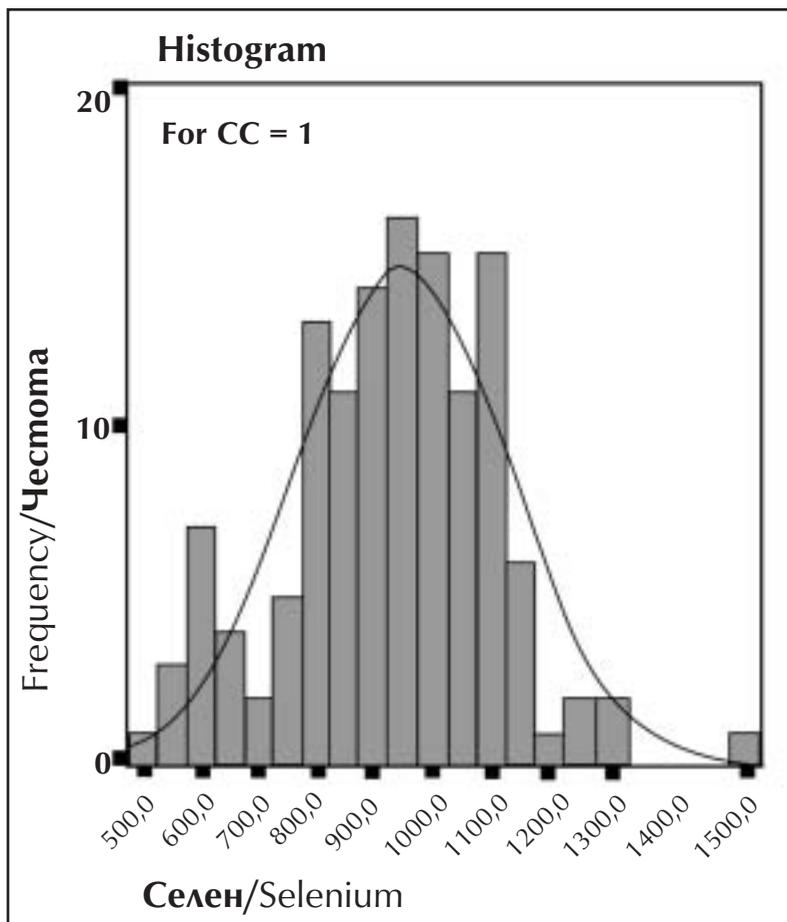
Figure 1. Histogram of ioduria (UIE) of 129 children in Smolyan region



Фигура 2. Бокс-плот: персентили P25, P50 и P75 на серумния селен (пmol/l) при изследваните групи – 0 (София), 1 – (Смолянски окръг)

Figure 2. Box-plot of Selenium concentrations: 0 – (Sofia), 1 – (Smolyan region)





Фигура 3. Хистограма на разпределение на серумния селен в Смолянски окръг

Figure 3. Histogram of Selenium concentrations in Smolyan' children

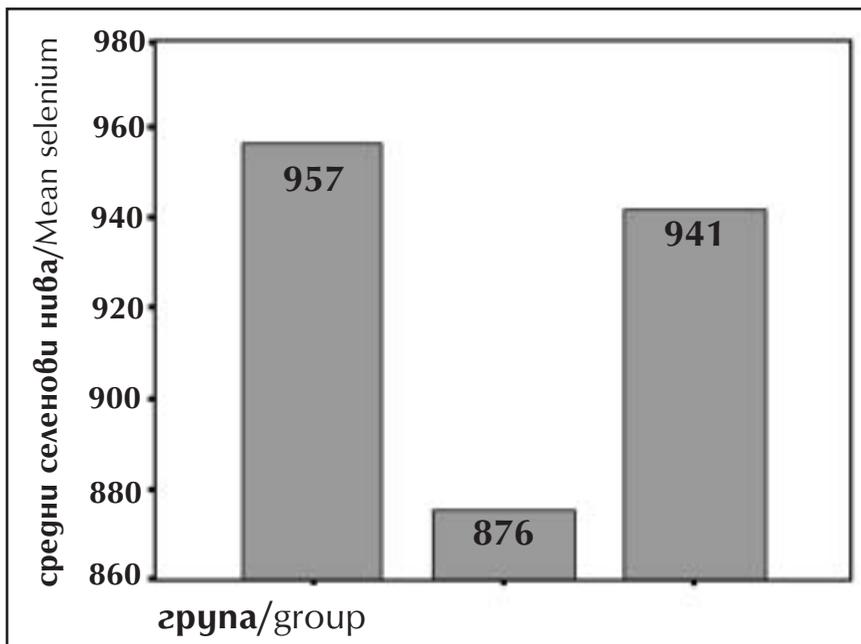


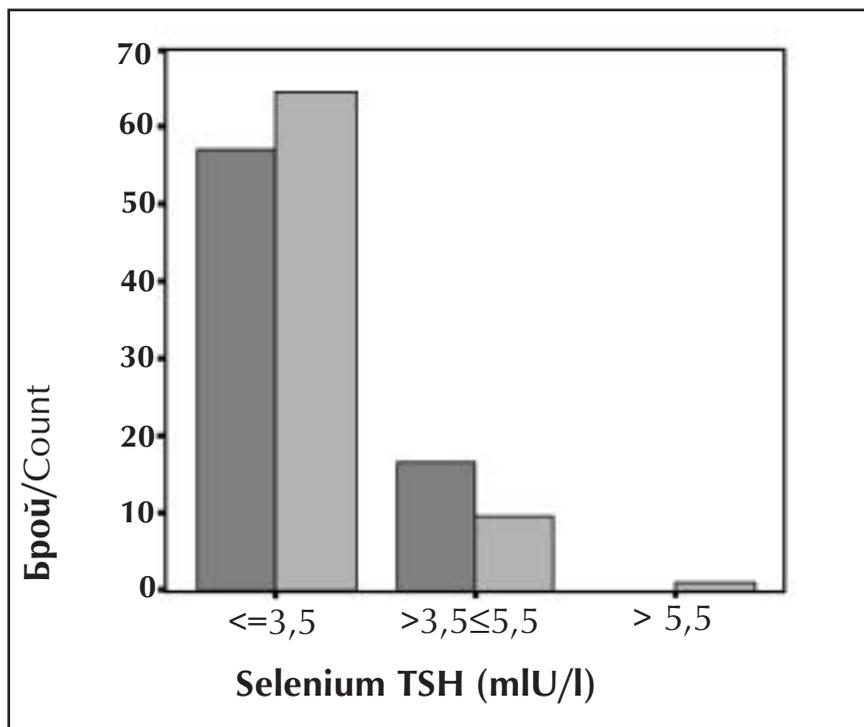
Фигура 4. Средни стойности на серумния селен в трите селищни системи на на Смолянски окръг:

1 – гр. Смолян, 2 –гр. Девин, 3 –Златоград/Мадан

Figure 4. Mean values of Selenium in 3 settlements of Smolyan region:

1 – Smolyan city, 2 – Devin, 3 – Zlatograd/Madan





sex

1 момчета/boys

2 момичета/girls

Фигура 5. Разпределение на наТСХ стойностите (mIU/l) при 152 деца (7-10 г. възраст) в Смолянски окръг: 1. момчета 2. момичета

Figure 5. Distribution of TSH values (mIU/l) of children aging 7-10 y from Smolyan region: 1. boys, 2. girls

цаваните за Турция, Италия и Словения (10). Референтните стойности за серумния селен варират според конкретните геоложки и климатични условия, съответно от съдържанието на селен в почвите и храните в даден регион. Това определя регионални разлики, чиито доказване и интерпретация изискват сравнителни проучвания на селеновия статус и във връзка с дадени функции/таргетни органи, които са особено чувствителни към селена.

Един от тези органи е щитовидната жлеза. Децата са твърде чувствителна, респ. рисковата група, реагираща дори при неголеми отклонения в приема на селена, подобно на йодния прием.

Националното представително проучване върху йодния статус и ендемичната гушавост през 2003 г. показва, че йодният прием при децата от 7 до 10 г. възраст в йоддефицитните райони на страната след въвеждане на йодната профилактика през 1994 г. е адекватен и за последните 10 години, след въвеждане на новата про-

рама за универсално йодиране на солта е довел до ликвидирани ендемичната гушавост в национален мащаб (9). Според данните от същото проучване по отделни селища и райони в Смолянски окръг честотата на гушавостта в същата възрастова група е значимо по-висока отколкото средната за страната и е над границата определяща персистиранието на лека ендемия (> 5 %). Установеният при това нормален йоден статус в същия окръг /медиана на йодурия 198 мкг/л/ ни даде основание да обсъдим потенциалната роля на други струмизенни фактори, специално дефицитът на селен. Още в края на 80 години на миналия век сътрудници от Института по почвознание към БАН установяват намалено съдържание на селен в почви в Родопския регион. Епидемиологични проучвания в редица европейски страни, включително в съседни страни, доказват пряка причинна връзка между честотата на гушавостта и наличие на селенов дефицит като екологична даденост (5,6,7). Същият

интерферира с намаления йоден прием и може да модифицира ефекта на йодната суплементация в рамките на провежданите програми за превенция на гушавостта в ендемичните райони (2,13).

Анализът на данните от настоящето проучване доказват статистически високо-значими разлики в серумното съдържание на селен при децата между различни селища на Смолянски окръг, а също и спрямо това при контролната група деца от София-град. Същите сигнификантно корелират със средния обем на щитовидната жлеза и установената честота на гушавост, определена по ехографските критерии на СЗО за възраст и пол (средно 4,81 % за целия окръг, срещу 3,2 % в София). Тези разлики кореспондират и с активността на еритроцитната глутатион-пероксидаза, която при 31 % от изследваните деца от Смолянски окръг е двукратно по-ниска от тази при контролната група (съответно 22,0U/grHb 43,5U/grHb). Честотата на гушавостта и средният обем на щитовидната жлеза в отделните селища в окръга също корелират с установената при тях средна серумна концентрация на селен. Същата е най-ниска в гр. Девин (875,6 ± 192 nMol/l), където процентът на гушавост е най-висок (6,45 %) и показва персистираща ендемия от лека степен при оптимален йоден прием.

За всички изследвани селища от Смолянски окръг уринната йодна екскреция остава в горната референтна граница и не се различава значимо от тази в София-град; медианата на йодурията (съответно 191 и 193 mcg/l) е без съществени разлики в сравнение с установените през 2003 г. стойности. За адекватността и системността на йодната профилактика говорят също установените при настоящето проучване нормални средни стойности на серумния тиреоглобулин.

Получените данни показват относително ниска честота на тиреоидните аутоимунни нарушения: положителни или гранични стойности на тиреоидните пе-

роксигазни антитела в 2,6 % от изследваните деца от Смолянски окръг. Данни за субклиничен хипотиреоидизъм (ТСХ над референтната за изследваната популация стойност – 5,4 mIU/l) се установяват в 3,9 % от децата в окръга, без случаи на манифестен хипотиреоидизъм.

В заключение: данните от настоящето проучване доказват наличието на релативен селенов дефицит в Смолянския ендемичен район, корелиращ и в причинна връзка с повишена честота на гушите при децата от 6 до 10г. възраст. В някои от селища (гр. Девин) персистира лека ендемия от гуша, която кореспондира с ниско серумно съдържание на селен и намалена активност на еритроцитната глутатион-пероксидаза. Йодният прием, преценен според уринната йодна екскреция, е адекватно компенсирал при системна йодна суплементация с йодирана сол. Не се установяват данни за повишена честота на функционалните и аутоимунните тиреоидни нарушения, свързани със селеновия дефицит или неадекватен йоден прием.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Arthur J. et al: Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism and thyroid hormone deiodinases, *Am.J.Clin.Nutr.Suppl.*, 57, 1993, 236S-9S
2. Cinas P. et al: Goitre prevalence, serum selenium and urine iodine status in a previously iodine deficient area in Turkey, *Biol. Trace Elem.Res.*, 100, 2004, 3, 185-93
3. Chanoine GP: Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents, *Biofactors*, 19,2003, 3-4, 137-43
4. Corvilain B. et al: Selenium and thyroid & how the relationship was established, *Am.J.Nutr.Suppl.*, 57, 1993, 244S-8S
5. Dodig S, I.Cepelak: The facts and controversies about Selenium, *Acta pharm.*, 54,2004, 4, 261-76
6. Giray B. et al: Status of Selenium and antioxidant enzymes of goiters children and healthy controls and non-goitrous children with high iodine deficiency, *Biol, Trace Elem.Res.*, 82, 2001,1-3, 35-52
7. Hartfiel W. and N. Bahners: Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany, *Biol. Trace Elem. Res.*,15, 1988, 1-12

8. Kohrle J., M. Oertel and M. Gropss: Selenium supply regulates thyroid function, thyroid hormone synthesis by altering the expression of the selenoenzymes type I 5'deiodinase and glutathione peroxidase, *Thyroidology*, 4, 1992, 17-21
9. Lozanov B., L. Ivanova, Z. Timcheva et al: Eradication of iodine deficiency disorders in Bulgaria: results of the national representative survey on iodine status and endemic goiter-2003, *Endocrinologia*, 9, 2004,3, 146-156
10. Muntau AC et al: Age-related reference value for selenium concentrations in infants and children, *Clin. Chemistry*, 48, 2002, 3, 555-60
11. Tong YJ et al: An epidemiological study on the relationship between selenium and thyroid function in areas with different iodine intake, *Zhoghua Yi Za Zhi*, 83, 2003, 23, 2036-39
12. Tzatchev K. et al: Reference values of selenium in blood serum of a health Bulgarian subpopulation, 3-rd International symposium on trace elements in human, *Athens, proc. Book*, 2001,426-30
13. Zimmerman MB et al: Effect of iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency, *Europ. J.Clin.Nutr.*, 54,2000,2, 209-213

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Б. Лозанов
УСБАЛЕ, ул. Д. Груев 6, София 13 03
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. B. Lozanov, MD, PhD

Univ. Hospital of Endocrinology
6 Damian Gruev Str, Sofia 13 03, Bg
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Качество на гликемичния контрол в България – информираност и реалност (от теорията към практиката)

Владимир Христов, Здравко Каменов, Борислав Георгиев*

Клиника по ендокринология, Александровска болница, МУ – София

*Национална Кардиологична болница

Quality of Glucemic Control – Knowledge and Reality (from Theory to Practice)

Vladimir Christov, Zdravko Kamenov, Borislav Georgiev*

Clinic of Endocrinology, Alexandrov University Hospital, Sofia, Bulgaria

*National Cardiology Hospital

Резюме

Цел на настоящето изложение е да бъдат обединени и анализирани фрагменти от резултатите на две големи студии, проведени през последните две години, за да бъде даден отговор на въпроса доколко теорията в медицината намира реално отражение в практиката.

Дизайн: (1) Степената на информираност на специалистите беше оценена в Bulgarian Prospective Analysis of the physicians' knowledge and therapy choice in Heart Disease Treatment And Prophylaxis (Bulprakt-Heart-study), включващо 1210 общопрактикуващи лекари (ОПЛ) от цялата страна с 1 139 406 пациенти, от които 53 472 с диабет. Те отговориха на анкета, която се състоеше от 28 въпроса за рисковите фактори, профилактиката, диагнозата, лечението и мониторирането на метаболитния синдром и захарния диабет тип 2

Abstract

The aim of this study is to combine and analyze two large studies, conducted in the last two years and to answer the question about the implementation of medical theory in the practice.

Design: (1) The Bulgarian Prospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in Heart Disease Treatment And Prophylaxis (Bulprakt-Heart-study) was aimed to evaluate the knowledge of 1210 general practitioners (GPs), who consult 1 139 406 patients, with 53 472 of them having diabetes. The physicians answered a questionnaire with 28 items about risk factors, prevention, diagnosis, treatment and monitoring of metabolic syndrome and diabetes type 2 (DM2) with its late complications. (2) The National Survey of Glycated Hemoglobin (NSGH) was designed to determine the glucemic control of an unselected representative sample, consisting of 32 356

(ЗД2) и късните му усложнения.

(2) Националното изследване на гликирания хемоглобин (НИГХ) имаше за цел да установи състоянието на гликемичния контрол на неподбрана репрезентативна извадка пациенти със ЗД2. В проучването на случаен принцип бяха включени 32 356 души от 26 големи района в цялата страна. Резултати: 55,5 % от ОПЛ посочват като цел на лечението $HbA_{1c} < 6,5$ %, а 17,5 % – $HbA_{1c} < 7$ %. В НИГХ 39,6% от пациентите са имали $HbA_{1c} < 6,5$ %, 50 % – стойности между 6,5 и 9,5 %, а останалите $> 9,5$ %. Водещо средство са СУП, чиито хипогликемизиращи свойства се познават най-добре от болшинството лекари (84,9 %) и намират най-широко приложение (общо при 60 % от лекуваните). Метформин е посочен като медикамент за намаляване на кръвно-захарните нива на второ място (58,9%) и се прилага при 36,6% от пациентите. Помалко се използва розиглитазон (6,5 %). Най-много лекари (54,1 %) предпочитат да лекуват с един медикамент, комбинираната терапия остава на по-заден план (27,4 %), а ранното включване на инсулин към пероралното лечение влиза в съображение при 4,6 % от запитаните и се прилага едва при 1,3 % от пациентите.

Изводи: Данните от проведените проучвания показват задоволителна степен на информираност на лекарите по отношение на целите на диабетното лечение, но значително по-ниска ефективност при реалния контрол на захарния диабет. Необходимо е създаването на организация за повишаване на познанията по отношение на съвременните концепции за лечение на ЗД2.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Захарен диабет тип 2, информираност на лекарите, HbA_{1c}

DM2 patients from 26 counties, who were randomly assigned to participate in the study.

Results: 55,5 % of GPs consider $HbA_{1c} < 6,5$ % as a treatment target and 17,5 % advocated $HbA_{1c} < 7$ %. In NSGH 39,6 % of patients had $HbA_{1c} < 6,5$ %, 50 % had values between 6,5 and 9,5 %, and the remaining patients – $> 9,5$ %. Physicians were most familiar with the hypoglycemic properties of sulphonylurea preparations (84,9 %) and they were the most commonly used drugs (60 % of patients). Metformin was recognized as a blood sugar lowering agent by 58,9 % of GPs, but was prescribed in 36,6 % of the cases. Rosiglitazone was used in only 6,5 % of patients. Most physicians (54,1 %) prefer monotherapy and 27,4 % have preference for combined therapy. Only 4,6 % advocate early addition of insulin to the oral treatment, but even a smaller proportion of the patients (1,3 %) are really treated in this manner.

Conclusions: These results showed a satisfactory physician's knowledge about the targets of diabetes treatment, but lower efficacy in the control actual of diabetes. Significant efforts and organization are necessary to increase the awareness of medical specialists about current concepts of diabetes treatment.

KEY WORDS: Diabetes type 2, physicians' knowledge, HbA_{1c}

**“Едно е да искаш, друго е да можеш, а трето и четвърто е да го направиш”
Николай Хайтов**

Увод

Перепаризиран във вида “Едно е да знаеш, друго е да можеш, а трето и четвърто е да го направиш” изразът на Николай Хайтов се оказа много подходящ за обобщение на получените данни в двете големи проучвания, които проведохме сред нашите общопрактикуващи лекари (ОПЛ) и ендокринолози с цел да бъдат установени:

1. Степената на информираност в областта на метаболитния синдром и захарния диабет тип 2 (ЗД2) на специалистите от предната линия на здравеопазването

2. Качеството на контрола на ЗД2 при българските диабетици, определен по гликирания хемоглобин (HbA_{1c}).

Целта на настоящето изложение е да бъдат обединени и анализирани фрагменти от резултатите на тези две студии, за да бъде даден отговор на въпроса доколко теорията намира реално отражение в практиката.

Дизайн на проучванията

I. Bulgarian Prospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in Heart Disease Treatment And Prophylaxis (Bulprakt-Heart-study) е най-голямата студия проведена у нас и една от най-мащабните в международен аспект сред медицински специалисти. Тя беше организирана от Академия Кардиология и нейната основна цел е повишаване на квалификацията на ОПЛ. Методиката и резултатите от диабетното рамо на това проучване бяха публикувани по-рано (1, 3). Тук са представени някои от резултатите, необходими за комплексния анализ и съпоставка с второто проучване. Накратко дизайнът включваше участието на 1210 ОПЛ от цялата страна с 1 139 406 пациенти, от които 53472 с диабет. Лекарите отговориха на специално подготвена за проучването анкета, която се състоеше от 28 въпроса

за рисковите фактори, профилактиката, диагнозата, лечението и мониторирането на МС и ЗД и късните му усложнения. Участието беше писмено и анонимно. Набирането на данните се реализира в периода март – ноември 2004.

II. Националното изследване на гликирания хемоглобин (НИГХ) имаше за цел да установи състоянието на гликемичния контрол на непобрана репрезентативна извадка пациенти със ЗД2. В проучването на случаен принцип бяха включени 32 356 души от 26 големи района (град с прилежащата област) в цялата страна (в таблиците в някои случаи са представени и кумулативни данни за няколко района, например Пловдив + Пазарджик + Смолян). Участваха над 3500 ОПЛ и около 300 ендокринолози. HbA_{1c} се изследваше безплатно в 150 специализирани кабинета и лаборатории в цялата страна.

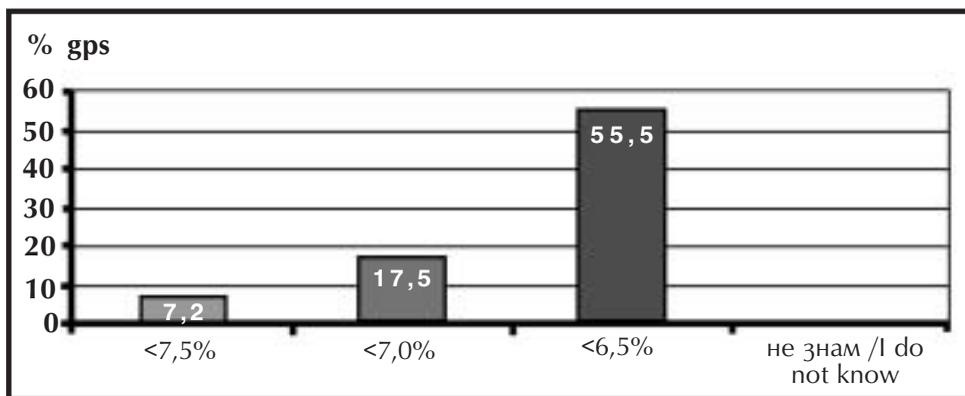
За определяне на HbA_{1c} беше използван апарат Nycocard Reader II на фирмата Axis-Shield (по-рано Nycomed). Нормални стойности 4,5-6,3 % и CV <5 %. Апаратът е сертифициран от Националната програма за стандартизация на гликирания хемоглобин на САЩ (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP) и Европейската референтна лаборатория (ERL).

Статистически методи

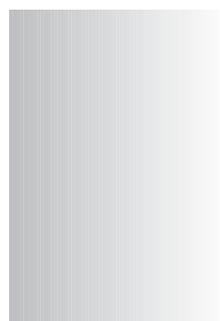
Използвана е описателна статистика. Данните са представени в проценти, освен ако не е посочено друго. В случаите, в които сборът от представените отговори е по-малък от 100 % се касае за въпроси, на които не е бил даден отговор. Аналогично в редица случаи необходими данни не са били отбелязани във фиша за насочване на пациента към лабораторията.

Резултати

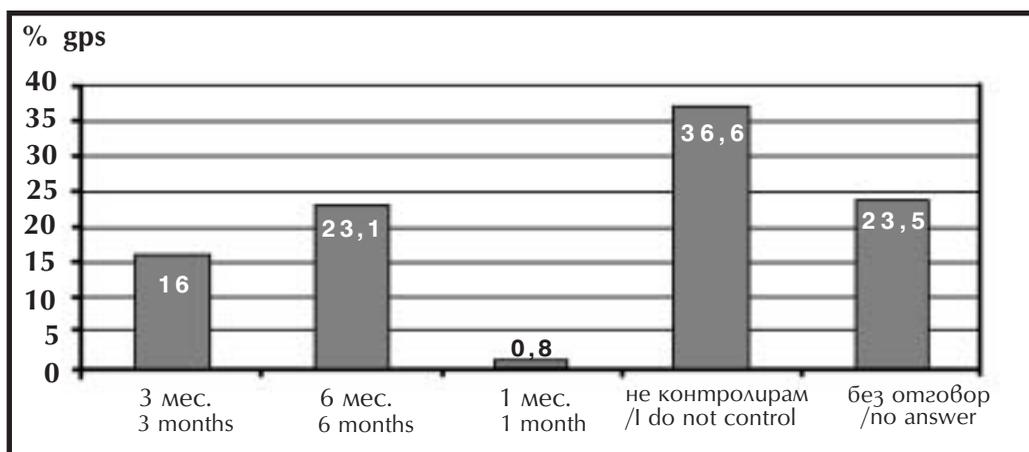
I. Поради липсата на единно международно становище (вж. обсъждане), на въпроса за прицелните нива на HbA_{1c} (фиг. 1) като правилни се приемат отговорите < 6,5 % и <7 %. Всеки пети лекар не е могъл да отговори на този въпрос. На въпроса за



Фигура 1. Прицелно ниво на HbA_{1c}
Figure 1. Target levels of HbA_{1c}



Фигура 2. Период за контролиране на HbA_{1c}
Figure 2. Period to control HbA_{1c}

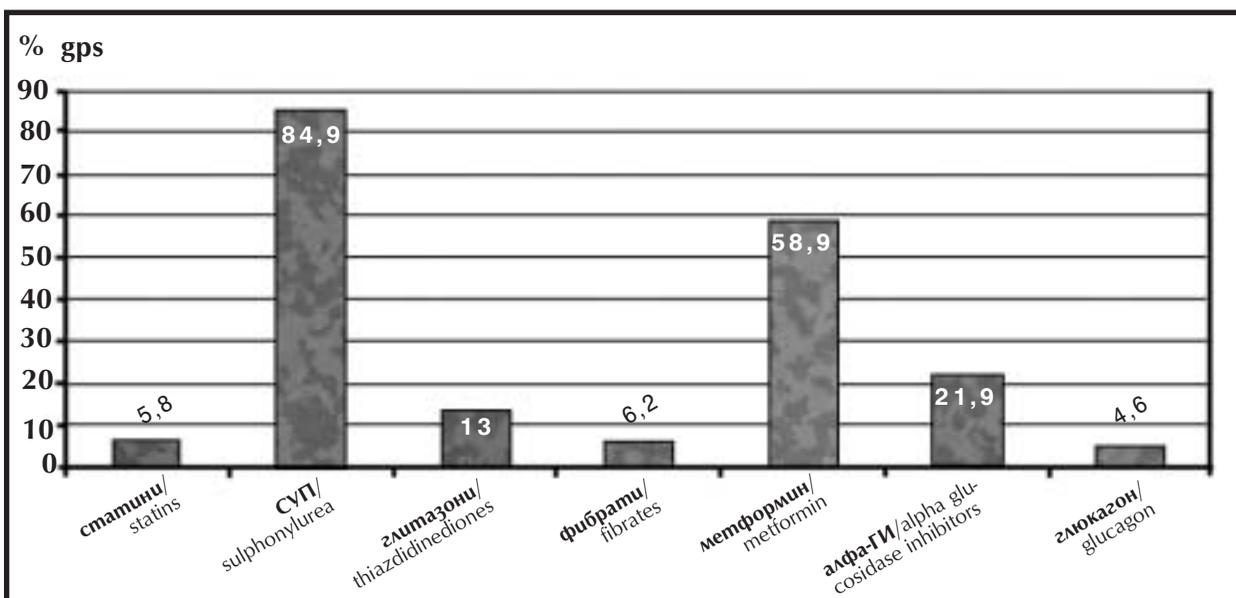
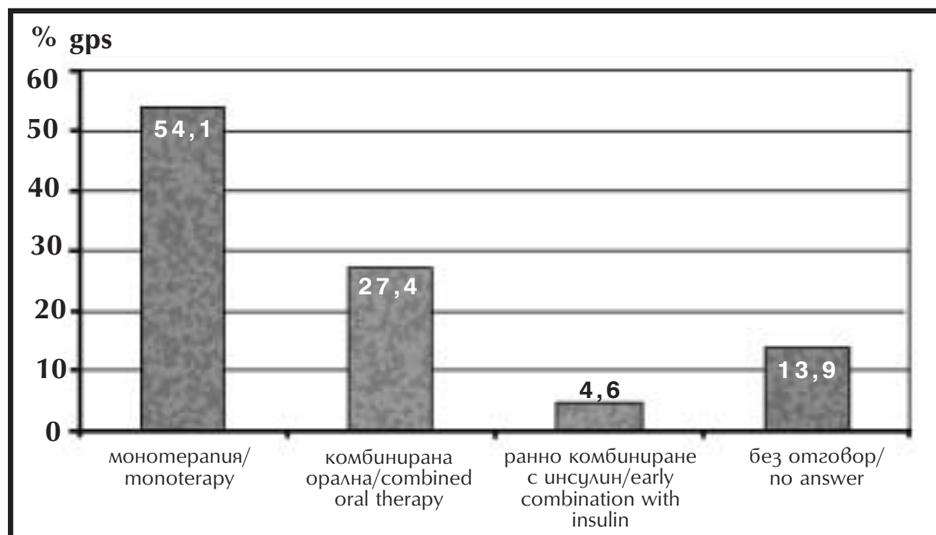


периода на контрол на гликирания хемоглобин 3/5 от лекарите са отговорили, че не знаят или не го контролират (фиг. 2). Само 16 % от участниците са посочили оптималния период за контрол, а отговорите на още 23,1 % могат да се приемат като форма на компромис между необходимото и реалните възможности на системата към момента. половината от лекарите предпочитат оралната монотерапия, всеки четвърти – комбинираното лечение и само 4,6 % застават зад ранното включване на инсулина (фиг. 3). Най-категорични (84,9 %) са били лекарите в хипогликемизиращите свойства на сулфанилурейните препарати (СУП) (фиг. 4). Трима от пет запитани са отговорили, че метформинът намалява кръвната захар, но само половината от участниците са посочили вярно максималната му доза (фиг.5). Алфа-глюкозидазните

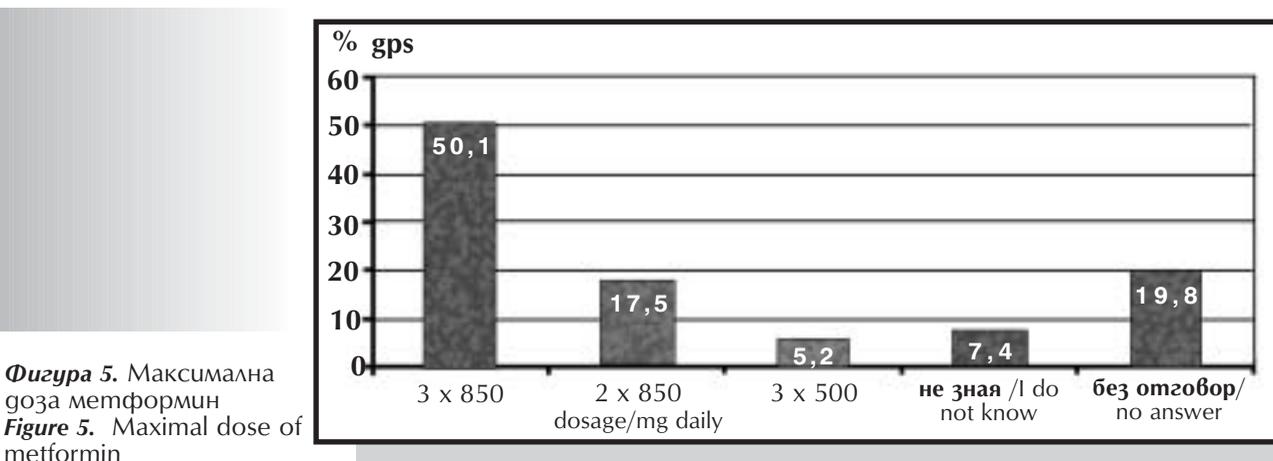
инхибитори (акарбоза) са посочени от 1/5 от лекарите, а най-малко (13%) познават хипогликемизиращите свойства на тиазолидиндионите (фиг. 4). Голямото значение и повсеместното използване на липидно-нижаващите медикаменти (статинови и фибрати) при ЗД са довели до асоциирането им с другите орални медикаменти за намаляване на кръвната захар. Приблизително един от 20 запитани е дал парадоксален отговор за хипогликемизиращ ефект на глюкагона.

II. На следващите фигури и таблици са представени резултатите от НИГХ. Броят на изследваните пациенти по области и давността на диабета им са разгледани в таблица 1. Най-често давността на ЗД2 е била под 5 г. Около 40 % от пациентите са били с добър гликемичен контрол (фиг. 6), а половината – със стойности на HbA_{1c}

Фигура 3. Предпочитано лечение при ЗД2
Figure 3. Preferred treatment of DM2



Фигура 4. Медикаменти, намаляващи кръвната захар
Figure 4. Blood glucose lowering drugs



Фигура 5. Максимална доза метформин
Figure 5. Maximal dose of metformin

Таблица 1. Разпределение на продължителността на диабета (%) по райони.

Table 1. Distribution of diabetes duration by regions

№	Брой пациенти от района/ Number of patients from the region	Район / Region	до 5г./< 5 years	5 - 10 г./5-10 years	над 10 г./> 10 years
1	1364	Благоевград	25,6	11,1	8,5
2	996	Бургас	18,8	7,4	6,8
3	2045	Варна	16,4	10,71	2,0
4	1715	Велико Търново	32,7	13,1	9,9
5	804	Видин	36,1	13,8	12,9
6	265	Враца	23,1	21,2	3,8
7	420	Габрово	33,1	14,1	15,6
8	59	Добрич	25,4	11,9	6,8
9	1019	Кюстендил	23,5	10,1	10,4
10	718	Ловеч	25,3	9,9	11,8
11	562	Монтана	25,5	12,5	12,0
12	1933	Плевен	26,3	13,8	14,0
13	6328	Пловдив+Пазарджик + Смолян	52,5	20,2	18,9
14	648	Разград	30,7	14,8	9,8
15	1531	Русе+Силистра	35,0	15,7	10,1
16	479	Сливен	31,1	15,9	15,0
17	6308	София+ София област	17,7	7,7	8,1
18	1499	Стара Загора	23,6	11,2	11,3
19	688	Търговище	33,3	11,4	15,0
20	1813	Хасково+Кърджали	24,9	11,6	10,8
21	569	Шумен	29,9	12,0	11,4
22	593	Ямбол	19,8	8,5	6,8

между 6,5 и 9,5%. Най-голям процент (около 50) от пациентите са били с добър контрол в областите Бургас, Варна, Добрич, Ловеч, Ямбол (табл. 2). Най-високите регистрирани стойности на гликирания хемоглобин са отразени на фигура 7. Най-често използваните средства за лечение на ЗД2 са

СУП (общо при около 60 % от болните) и от тях – глибенкламидът (фиг. 8). Метформин приемат средно 1/3 от пациентите, като най-често е лечението с него (50,1%) във Враца (табл. 3). Много нисък (1,3) е процентът на лекуваните с комбинирана терапия, включваща перорални средства и инсулин (фиг. 8).

Обсъждане

Редица големи студии недвусмислено показваха, че повишените кръвноразарни нива са свързани с увеличен риск от микро- и макросъдови усложнения, а стриктният гликемичен контрол има превантивен ефект. Тези констатации дават общата насока на терапевтичната стратегия. Но когато трябва да се дефинират конкретните цели на гликемичния контрол, се явяват редица методологични проблеми. Съществуват различия по отношение на таргетните нива на HbA_{1c} между Американската Диабетна Асоциация (ADA) < 7,0 % от една страна и Международната Диабетна Федерация (IDF) и Европейската Асоциация за Изучаване на Диабета (EASD) < 6,5 % от друга (2). Опит за унифициране на становищата по този фундаментален за терапевтичната активност въпрос беше направен в последния съвместен консенсус на тези организации от средата на миналата година (8). В него целта на лечението се определя като „достигане на гликемични нива, възможно най-близки до тези при хората без диабет“.

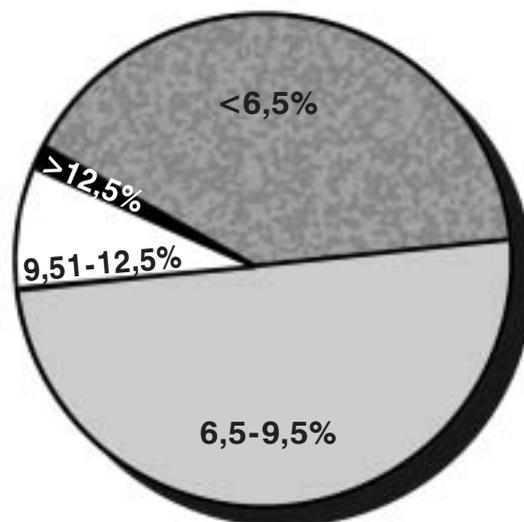
Таблица 2. Разпределение на HbA_{1c} по области
Table 2. Distribution of HbA_{1c} levels by regions

№	Район / Region	< 6,5 %	6,5 - 9,5 %	9,5 - 12,5 %	> 12,5 %
1	Благоевград	43,5	44,7	9,5	2,1
2	Бургас	49,0	40,1	6,8	1,2
3	Варна	54,1	40,3	4,5	0,9
4	Велико Търново	43,0	49,9	5,9	0,7
5	Видин	23,0	59,8	14,1	3,1
6	Враца	32,1	28,3	6,0	0,8
7	Габрово	27,6	47,6	14,8	9,5
8	Добрич	52,5	42,4	1,7	0,0
9	Кюстендил	43,6	46,1	6,7	2,6
10	Ловеч	47,5	42,1	7,4	2,6
11	Монтана	41,6	49,5	8,0	0,9
12	Плевен	37,3	53,8	6,2	1,8
13	Пловдив+Пазарджик + Смолян	35,9	52,4	9,5	1,8
14	Разград	28,1	60,2	10,3	1,4
15	Русе+Силистра	31,0	53,2	11,2	1,8
16	Сливен	28,2	65,3	6,3	0,2
17	София+ София област	39,9	51,7	7,7	0,7
18	Стара Загора	42,2	50,9	5,9	1,0
19	Търговище	37,4	44,2	15,1	3,2
20	Хасково+Кърджали	40,9	51,4	5,7	0,9
21	Шумен	36,6	51,7	8,6	2,5
22	Ямбол	49,9	41,7	7,1	1,0

Такава дефиниция поражда следващия въпрос – кой гликиран хемоглобин е нормален? В принципите за стандартизация на HbA_{1c} се препоръчва за всяка методика да се изчислят индивидуалните и специфични за конкретната популация нормални стойности. Според NGSP горната граница на гликирания хемоглобин се получава на база средна стойност за недиабетна група +2 SD и тя е около 6,1 %, като е получена при

средна стойност 5 % +2 SD [7]. В едно проучване от Австралия нормални стойности за недиабетици са в диапазона 4,2-6,3% (4). В студия от Дания за областта Vejle се установява нормален диапазон 3,6 – 5,4 % със средна стойност на HbA_{1c} = 4,3% и SD=0,4 %, но авторите сами преценяват, че тези стойности са едни от едни от най-ниските за Дания. Те приемат класификацията на European Diabetes Policy Group за добър гликемичен контрол до +3 SD; граничен – от +3 до +5 SD и лош – над +5 SD [5].

Постигането на добър гликемичен контрол е функция на множество фактори със субективен (информираност и мотивация на лекари и пациенти) и обективен (реална достъпност на медицинските грижи и средствата за лечение и контрол на заболяването) характер. Така например ограничената диспансеризация от ендокринолог на ЗД2 увеличава дистанцията между пациента и специалиста, а лимитирането на направленията за насочване към офталмолог, невролог, кардиолог, лаборатория и др.



Фигура 6. Общо разпределение на HbA_{1c}
Figure 6. General distribution HbA_{1c} values

увеличава риска от късно откриване на усложненията. Най-сетне ограничената възможност за изследване на гликирания хемоглобин поставя под въпрос дълготрайния контрол на диабета.

Студията ни сред ОПЛ показва, че информираността на лекарите от предната линия за таргетните нива на HbA_{1c} е удовлетворяваща – 55,5 % от тях приемат като цел < 6,5 %, а още 17,5 % считат за добър контрол на диабета при HbA_{1c} < 7,0%. Броят на тези 73 % познаващи целите на гликемичния контрол лекари контрастира с обективизираните 39,6 % от пациентите с добър гликемичен контрол.

Необходимо е да се посочат и някои методологични слабости на предложената съпоставка на двете студии. Групата лекари, които са били анкетирани в първото проучване не съответства по брой и състав на тази, на чиито пациенти е бил изследван гликираният хемоглобин във второто. Независимо, че в Vulprakt-Heart-study взеха участие и ендокринолози (собствени впечатления), тяхната извадка не е обективизирана и не може да се счита за репрезентативна. Това има значение, тъй като получените данни за HbA_{1c} в НИГХ трябва да бъдат разглеждани като съвместен продукт на усилията на ендокринолозите и ОПЛ. Естествено е да се предположи, че „успеваемостта“ на ендокринолозите при отговора на въпросите от анкетата ще е по-висока. При по-значимо тяхно участие в Vulprakt-Heart-study съответно разликата между информираност и практическа ефективност при диабетния контрол допълнително ще се увеличава.

Основание да свържем двете студии в единна концепция ни дава значителният брой участници от цялата страна. Беше анкетирани всеки четвърти ОПЛ, а при изследването на HbA_{1c} се включиха около $\frac{3}{4}$ от ОПЛ и болшинството от ендокринолозите. Тази репрезентативност предполага сходни резултати и в други непокрити от студиите райони.

При анализът на данните за терапевтичните подходи правят впечатление следни-

те факти:

- Водещо средство са СУП, чиито хипогликемизиращи свойства се познават най-добре от болшинството лекари (84,9 %) и намират най-широко приложение (общо при 60 % от лекуваните), като най-популярен е глибенкламид (31,8 %).

- Метформин е посочен като медикамент за намаляване на кръвно-захарните нива на второ място (58,9 %) и се прилага при 36,6 % от пациентите.

- По-малко се познават и прилагат акарбоза и розиглитазон.

- Най-много лекари (54,1 %) предпочитат да лекуват с един медикамент, комбинираната терапия остава на по-заден план (27,4 %), а ранното включване на инсулин към пероралното лечение влиза в съображение при 4,6 % от запитаните и се прилага при едва 1,3 % от пациентите.

Уместно е да се припомни, че според последния консенсус (8) медикаментозното лечение при ЗД2 се започва с метформин, а СУП остават на второ място, като се препоръчва своевременното им добавяне, преди да се появят признаците на изчерпване и неефективност от монотерапията. От практическа гледна точка се налагат по-дългодействащите форми СУП с еднократен дневен прием. Другите медикаменти от втора линия като тиазолидинионите и глюкозигазните инхибитори, които не увеличават хипогликемичния риск, следва да намират по-широко място в схемите за лечение. Нива на HbA_{1c} > 7 % са сигнални за промяна в терапевтичната тактика – добавяне на нов перорален медикамент в комбинираната терапия или рано включване на инсулин. Хетерогенността на получените данни от различните райони не дава възможност за еднозначна индивидуална оценка, но се налага общото впечатление за изоставане на реалния стил на лечение у нас от световните терапевтични препоръки.

Подобни резултати не са характерни само за България. Нашите данни при около 10 % от българите със ЗД2 са сходни с докладваните при по-малки серии пациенти в

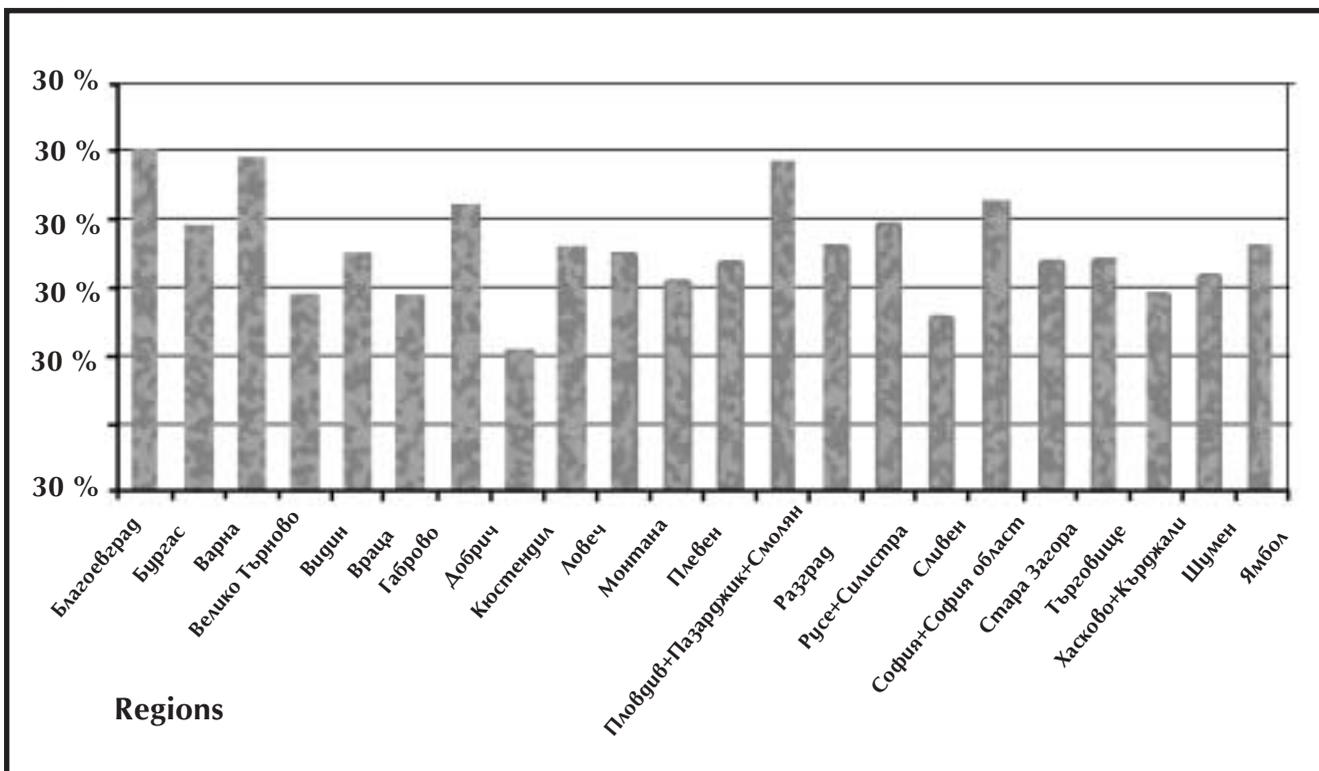
Таблица 3. Използвани медикаменти (%) по области
Table 3. Separate drug use in the different regions

№	Район / Region	диета/diet	розиглитазон/ rosiglitazone	глимепирид/ glimperide	гликлазид/ gliclazide	глибенкламид/ glibenclamide	метформин/ metformin	глипизид ГИТС/ glipizide GITS	други/other	инсулин/insulin
1	Благоевград	8,5	2,1	1,5	16,8	35,3	50,1	2,9	2,6	1,0
2	Бургас	7,8	5,8	8,2	15,1	33,2	30,0	7,6	3,6	0,6
3	Варна	0,0	12,1	3,5	26,1	25,2	44,3	4,3	7,7	0,7
4	Велико Търново	2,5	10,2	1,0	18,8	43,8	42,5	1,2	3,9	0,3
5	Видин	21,5	3,6	2,5	19,2	30,7	22,1	1,4	8,5	0,5
6	Враца	7,7	0,0	0,0	36,5	19,2	40,4	0,0	5,8	0,0
7	Габрово	6,2	14,1	0,7	6,7	52,3	36,7	1,4	2,2	1,4
8	Добрич	1,7	1,7	20,3	35,6	10,2	39,0	3,4	6,8	0,0
9	Кюстендил	1,8	3,5	2,5	23,7	40,6	36,8	2,9	3,8	0,7
10	Ловеч	2,8	8,6	1,4	37,3	13,4	28,8	0,4	7,4	0,4
11	Монтана	6,1	3,6	4,4	18,3	47,3	32,5	0,6	2,5	0,2
12	Плевен	0,0	9,2	1,4	27,1	28,3	57,1	0,4	14,4	0,2
13	Пловдив+Пазарджик + Смолян	5,3	5,5	2,6	25,2	28,8	37,2	5,2	7,0	0,5
14	Разград	9,3	5,2	0,4	13,0	56,1	12,1	1,1	0,9	0,2
15	Русе+Силистра	8,1	5,4	3,6	17,9	37,6	24,9	4,9	6,3	0,4
16	Сливен	5,8	3,5	5,2	31,3	32,4	36,3	0,8	3,3	0,0
	София+ София област	13,9	7,4	5,1	21,1	23,0	36,7	3,8	5,2	3,7
18	Стара Загора	6,1	9,7	7,9	19,9	29,3	45,2	2,5	5,1	1,4
19	Търговище	1,2	7,0	0,8	17,6	52,5	42,1	0,0	7,0	0,8
20	Хасково+Кърджали	9,4	1,3	0,9	19,2	40,9	15,3	1,4	2,7	3,1
21	Шумен	15,6	4,0	0,9	14,0	44,3	28,7	3,3	5,4	1,3
22	Ямбол	19,5	5,0	3,0	17,3	37,1	31,8	1,3	2,0	0,5

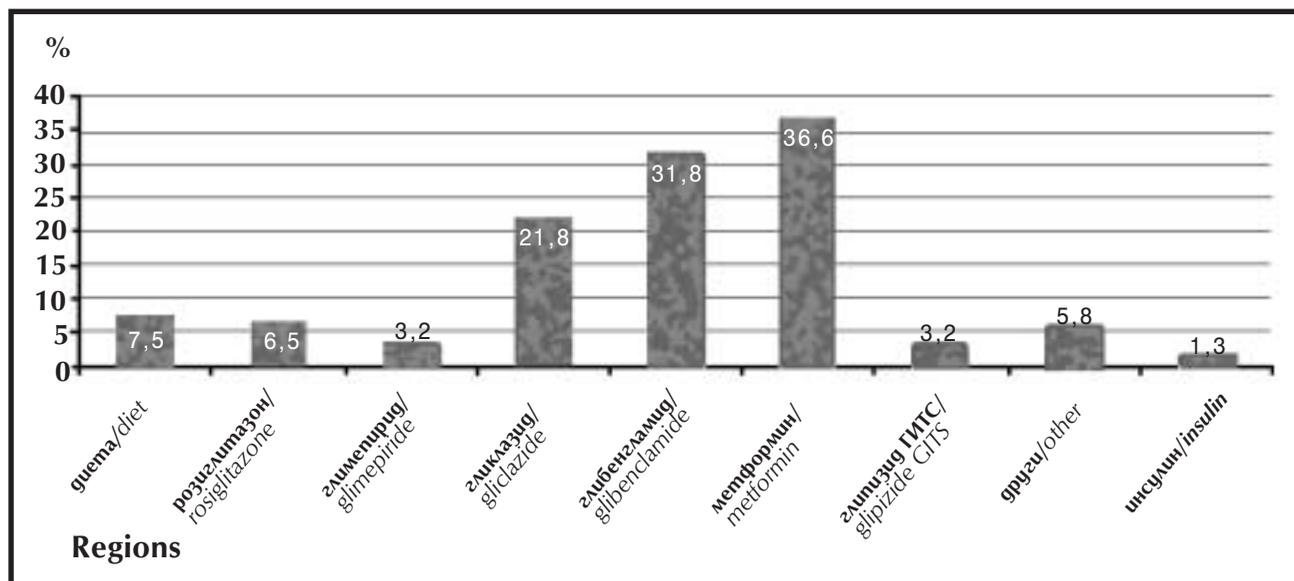
страни с по-развита икономика и несравними финансови ресурси за здравеопазване. В САЩ само 44 % от анализираниите в NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey III за периода 1984-1994) 1265 души на възраст над 20 г със 3Д тип

1 и 2 и 37 % от участниците 441 души със същите демографски характеристики в NHANES 1999-2000 са имали $HbA_{1c} < 7\%$ (9). В проучването от Дания над 60 % от 4438 души с диабет тип 2 са имали гликиран хемоглобин над 6,3% (5). В австралийска студи-

Фигура 7. Регистрация на максимални стойности на HbA_{1c}
Figure 7. Maximal values of HbA_{1c} measured



Фигура 8. Използвани медикаменти в терапевтичните схеми
Figure 8. Drugs used in the treatment regimens



дия при 439 пациенти с втори тип диабет $HbA_{1c} \geq 7\%$ са имали съответно 21,5 % от тези на диетолечение; 49,5 % от лекуваните с таблетки; 76,1 % от използващите инсулин или 43 % от всички диабетици (4). Представените по-горе методологични разлики и особености затрудняват съпоставката на данните, но е ясно, че са налице големи групи пациенти с незадоволителен гликемичен контрол, въпреки непрекъснатото генериране от интернационални и национални професионални организации диагностично-терапевтични ръководства и непрестанната образователна и популяризаторска активност в световен мащаб. Такива впечатления дават основание на С. Lenfant да говори за загуба на връзката между консенсусните препоръки и реалната медицина в забележителната си лекция, озаглавена „От клиничните проучвания към клиничната практика – загубата при превода“ (6).

Заклучение

Данните от проведените проучвания показват задоволителна степен на информираност на лекарите по отношение на целите на диабетното лечение, но значително по-ниска ефективност при реалния контрол на захарния диабет. Необходимо е създаването на организация за повишаване на информираността по отношение на съвременните концепции за лечение на ЗД2

Благодарност за финансовата и логистична подкрепа изказваме на: Фондация „Академия кардиология“ за BULPRACT-HEART-study и „Чайкафарма – висококачествените лекарства“ за Националното изследване на гликирания хемоглобин.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменов, З., В. Христов, В. Карамфилова. Метаболитен синдром и захарен диабет – от препоръките към клиничната практика. В сборника „Профилактика, диагностика, терапия, актуални проблеми“ Рег: И.Томов, Н.Гочева; Изд. Хавитис. 2005, 85-93.

2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes–2006. *Diabetes Care*, 29, 2006, Suppl. 1, S4–42,

3. Christov, V., Z. Kamenov, B. Georgiev, V. Karamfilova, N. Gotcheva. Bulgarian Survey of General Practitioners Awareness of Cardiovascular Risk Factors: Diabetes Type 2 Treatment Targets and Algorithms. 6th International Conference on Preventive Cardiology, May 21-25, 2005, Foz do Iguassu, Brazil. *Prevention and Control*, 1, 2005, 1, p.49.

4. Kemp, T., E. Barr, P. Zimmet, A. Cameron, T. Welborn, S. Colagiuri, P. Phillips, J. Shaw. Glucose, lipid, and blood pressure control in Australian adults with type 2 diabetes: the 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care*, 28, 2005, 6, 1490-2.

5. Kristensen, J., F. Bro, A. Sandbaek, K. Dahler-Erikson, J. Lassen, T. Lauritzen. HbA1c in an unselected population of 4438 people with type 2 diabetes in a Danish county. *Scand. J. Prim. Health. Care*, 19, 2001, 4, 241-6.

6. Lenfant, C., Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N. Engl. J. Med.*, 349, 2003, 868-74.

7. Little, R., C. Rohlfing, H-M. Wiedmeyer, G. Myers, D. Sacks, D. Goldstein. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five year progress report. *Clin. Chem.*, 47, 2001, 1985–1992,

8. Nathan, D., J. Buse, M. Davidson, R. Heine, R. Holman, R. Sherwin, B. Zinman. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 29, 2006, 8, 1963-72.

9. Saydah, S., J. Fradkin, C. Cowie. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.*, 21, 2004, 291(3), 335-42.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Здравко Каменов
Клиника по Ендокринология, Александровска болница, Медицински университет,
ул. Г.Софийски 1 1431 София
e-mail: zkamenov@hotmail.com (9230244

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zdravko Kamenov, MD, Ph.D
Clinic of Endocrinology Alexandrov's Hospital
Medical University 1 Georgi Sofiiski str.
Sofia 1431 BULGARIA
e-mail: zkamenov@hotmail.com (9230244

Фамилни форми на феохромоцитом

Атанаска Еленкова, Сабина Захариева

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

Familial Forms of Pheochromocytoma

Atanaska Elenkova, Sabina Zacharieva

Clinic of Hypothalamo-Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Феохромоцитомът е невроендокринен, по-често бенигнен тумор, с адrenalна или екстраадrenalна локализация. До скоро се смяташе, че в 90 % от случаите се касае за спорадичен феохромоцитом и само в около 10 % феохромоцитомът е компонент на някои автозомно-доминантни фамилни синдроми: множествена ендокринна неоплазия тип 2 (MEN 2); неврофиброматоза (NF1); болест на von Hippel-Lindau (VHL). Проучвания от последните няколко години върху гените, кодиращи субединиците на сукцинатдехидрогеназата (SDHB, SDHC, SDHD) установиха, че мутации в тях също предразполагат към развитие

Abstract

Pheochromocytoma is a neuroendocrine, predominantly benign tumor, with adenal or extra-adrenal localisation. It wits previously been estimated that approximately 90 % of these tumors are sporadic and only in 10 % of the cases pheochromocytoma is a component of some autosomal inherited syndromes: multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2); neurofibromatosis 1 (NF1) and von Hippel-Lindau disease (VHL). Recent studies on genes encoding the succinate dehydrogenase subunits (SDHB, SDHC, SDHD) have established that mutations in these genes also predispose to pheochromocytoma. Germline mutations in these genes have been identified even in patients with iso-

на феохромоцитом.

Герминативни мутации в тези гени са идентифицирани дори при пациенти с изолиран феохромоцитом и негативна фамилен анамнез (т. нар. явно спорадични феохромоцитом). Проучвания върху явно спорадични феохромоцитом показваха 20 % честота на мутациите за RET, VHL, SDHB и SDHD взети заедно. Нови данни подсказват връзка между носителството на мутации в различните субединици на SDH с определен риск от малигненост, постоперативни рецидиви и екстраадренална локализация. Туморите при носителите на SDHB-мутации са с по-късна клинична изява, абдоминална или торакална локализация и по-често малигнени, в сравнение с носителите на SDHD-мутации, които освен за паранганглиоми в областта на главата и шията, трябва да бъдат мониторираны и за мултифокални тумори.

Тези данни промениха напълно схващанията за генетиката на феохромоцитом. Постава се въпросът: трябва ли всички пациенти с явно спорадични феохромоцитом или паранганглиоми да бъдат подложени на скрининг за фамилен синдром?

КЛЮЧОВИ ДУМИ: фамилен феохромоцитом; субединици на сукцинат дехидрогеназа; множествена ендокринна неоплазия; болест на von Hippel-Lindau; неврофиброматоза

Честотата на фамилените феохромоцитом е отдавна дискутиран въпрос. Само до преди няколко години се смяташе, че 10 % от феохромоцитомите са с фамилен характер, като компонент на някои автозомно доминантни фамилен синдром: множествена ендокринна неоплазия (MEN-2A и MEN-2B); неврофиброматозата на Reglinghausen тип 1; болестта на von Hippel-Lindau (VHL). Оказа се, че тези фамилен синдром

related pheochromocytoma and negative familial history (so called apparently sporadic pheochromocytomas). Studies on apparently sporadic pheochromocytomas indicate that the frequency of germline mutations in RET, VHL, SDHB and SDHD taken together approximates 20 %. In all patients with pheochromocytoma, including those with known hereditary syndromes or a positive family history, the frequency of germline mutations in these 4 genes together approaches 30%. New data suggest an association between SDH gene mutation carrier status and the risk of malignancy, postoperative recurrence and extra-adrenal localization. Tumors in SDHB-mutation associated disease are with a later age of onset, abdominal or thoracic localization and a higher rate of malignancy. In contrast, SDHD mutation carriers in addition to head and neck paragangliomas should be observed for multifocal tumors.

These data have completely changed our understanding of genetics of pheochromocytoma. The question is: should all patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?

KEY WORDS: familial pheochromocytomas; succinate dehydrogenase subunits; multiple endocrine neoplasia; von Hippel-Lindau disease; neurofibromatosis

съставляват под 50 % от случаите с фамилен феохромоцитом, останалите 50 % се дължат на мутации в гените, кодиращи субединиците на сукцинатдехидрогеназа (33).

Болестта на von Hippel-Lindau (VHL) е наследствено автозомно-доминантно заболяване, дължащо се на мутации в тумор-супресорен ген (VHL), локализиран в 3-та хромозома. Характеризира се с едновре-

менно наличие на повече от 2 различни тумора (бенигнени или малигнени) (табл.1). Около 10-20% от всички пациенти с VHL развиват феохромоцитом. Честотата на отделните тумори в състава на синдрома е твърде различна в описаните до момента фамилии. По тази причина статистическите данни за различните етнически групи варират в широки граници. Описаните във Франция фамилии най-често са с лезии на ЦНС, в Япония най-чести са бъбречните тумори, а в Германия – феохромоцитомите.

При болестта на von Hippel-Lindau е налице изразена генотипно-фенотипна корелация (18). Различават се 4 фенотипни субкласа на заболяването, отнасящи се към 2 класа (табл.2). Както се вижда от таблицата, при фенотип 1 липсва феохромоцитом. Фенотип 2А е с най-висока честота в Югозападна Германия и сред северноамерикански фамилии с немски произход (8). При тази форма е налице повишен риск за развитие на феохромоцитом и хемангиобластому на ретината и ЦНС, а реналният карцином е рядък и средната смъртност не се различава от тази в общата популация (средната очаквана продължителност на живота при тип 1 и 2В е около 60 години). Фенотип 2В е най-чест за Европа (с изключение на Германия). Особено внимание заслужава фенотип 2С, който се манифестира само с феохромоцитом и поради тази причина често погрешно се диагностицира като спорадичен феохромоцитом. Около 40 % от двустранните феохромоцитомы или фамилиите феохромоцитомы, които не са асоциирани с известните синдроми, се оказват с тази форма на VHL (33).

Феохромоцитомът при VHL се диагностицира в по-млада възраст, по-често е двустранен и по-рядко малигнен в сравнение със спорадичната форма. Данните от най-голямото проучване върху пациенти с VHL и феохромоцитом, извършено от Walther и сътр. върху 64 болни от 38 фамилии, посочват средна възраст на диагнос-

тициране на феохромоцитом 29,9 години, с 10 години по-ниска от тази в общата популация (ср. възраст= 39,7 год.) (32). Множествени феохромоцитомы се срещат в 56 % от случаите. Асоциираните с VHL феохромоцитомы по-рядко малигнизируют – пог 10 % (32). Налице са изразени генотипно-фенотипни корелации. Големите делеции (засягащи целия VHL-ген или голяма част от него) и truncating-мутациите (вогещи до синтеза на VHL-протеин със скъсена верига), се откриват при пациентите с тип 1 и обуславят висок риск от развитие на хемангиобластому на ретината и ЦНС. Точкови missense-мутации се установяват при почти 100 % от пациентите с тип 2 (фенотипове 2А,2В,2С) и се асоциират с висок риск от развитие на феохромоцитом.

Множествената ендокринна неоплазия тип 2 (MEN 2) е също автозомно-доминантно наследствено заболяване, дължащо се на мутация в г.нар. RET-протоонкоген, с изява на феохромоцитом при около 50 % от пациентите. Разделя се на три клинични субтипа: MEN 2А, MEN 2В и FMTC (фамилен медуларен тиреоиден карцином като единствена изява на този субтип). Генотипно-фенотипен анализ показва, че герминативни мутации в кодон 634 при пациенти с MEN 2 са свързани с развитие на феохромоцитом, резултати, които се потвърждават от няколко проучвания (13,29).

MEN 2А е най-честият субтип и се характеризира с класическата триада от медуларен тиреоиден карцином (95 % от случаите), феохромоцитом (50 %) и хиперпаратиреоидизъм (15 %-30 %).

MEN 2В е по-рядък и се представя със съчетанието от медуларен тиреоиден карцином (100 % от случаите), феохромоцитом (50 %), марфановиден хабитус и множествени мукозни невроми. Възрастта на клинична изява е с около 10 години по-млада в сравнение с MEN 2А .

Феохромоцитомите при MEN 2А най-често се диагностицират във възрастта

Таблица 1. Компоненти на VHL и възраст на изява

Table 1. Occurrence and age of onset in VHL

	Възраст в момента на диагностициране Agey at Diagnosis	Най-засегната възрастова група Most common age at diagnosis	Честота при пациентите Frequency in patients
ЦНС/CNS Хемангиобластоми на ретината Retinal hemangioblastomas	0-68 год /yrs	12-25 год /yrs	25-60 %
Тумори на вътрешното ухо Endolymphatic sac tumors	1-50 год /yrs	16-28 год /yrs	11-16 %
Хемангиобластоми на малкия мозък Cerebellar hemangioblastomas	9-78 год /yrs	18-25 год /yrs	44-72 %
Хемангиобластоми на мозъчния ствол Brainstem hemangioblastomas	12-46 год /yrs	24-35 год /yrs	10-25 %
Хемангиобластоми на гръбначния мозък Spinal cord hemangioblastomas	12-66 год /yrs	24-35 год /yrs	13-50 %
Вътрешни органи Viscera Бъбречни карциноми или кисти Renal cell carcinoma or cysts	16-67 год /yrs	25-50 год /yrs	25-60 %
Феохромоцитомы Pheochromocytomas	4-58 год /yrs	12-25 год /yrs	10-20 %*
Тумори и кисти на панкреаса Pancreatic tumor or cyst	5-70 год /yrs	24-35 год /yrs	35-70 %
Кистаденоми на епидидимиса Epididymal cystadenomas	17-43 год /yrs	14-40 год /yrs	25-60 % от мъжете
Кистаденоми на широкия лигамент APMO or broad ligament cystadenoma	16-46 yrs	16-46 yrs	estimated 10 % of femles

* Честотата на феохромоцитомата варира в широки граници, в зависимост от генотипа/ Frequency of pheochromocytoma varies widely depending on genotype.
Данни на VHL Family Alliance, на базата на наблюденията за периода 1976 - 2004 /Data from the VHL Family Alliance.

Таблица 2. Генотипно-фенотипна класификация на фамилии с болестта на Hippel-Lindau*
Table 2. Genotype-phenotype classification in families with von Hippel-Lindau disease*

	Клинични характеристики Clinical Characteristics
Тип 1 Type 1	Хемангиобластоми на ретината /Retinal hemangioblastomas Хемангиобластоми на ЦНС /CNS hemangioblastomas Бъбречен карцином /Renal cell carcinoma Тумори и кисти на панкреаса /Pancreatic tumors and cysts
Тип 2A Type 2A	Феохромоцитоми /Pheochromocytomas Хемангиобластоми на ретината /Retinal hemangioblastomas Хемангиобластоми на ЦНС /CNS hemangioblastomas
Тип 2B Type 2B	Феохромоцитоми /Pheochromocytomas Хемангиобластоми на ретината /Retinal hemangioblastomas Хемангиобластоми на ЦНС /CNS hemangioblastomas Бъбречен карцином /Renal cell carcinoma Тумори и кисти на панкреаса /Pancreatic tumors and cysts
Тип 2C Type 2C	Феохромоцитом (изолиран) /Pheochromocytoma only

* Туморите на ендолимфатичния сак и кистаденомите на епидидимиса и широкия лигамент не са определени като специфични за Endolymphatic sac tumors and cystadenomas of the epididymis and broad ligament have not been assigned as specific von Hippel-Lindau types.

* Source: Lancet 2003; 361: 2062.

между 30 и 40 години. В някои проспективни проучвания те се срещат в значително по-млада възраст в сравнение с тази в ретроспективните студии (средно 23,2 години!)(26). Едномоментно диагностициране на феохромоцитом и медуларен тиреоиден карцином има в 35-73 % от случаите, а на феохромоцитом като първа изява на MEN 2A в 9–27% от случаите (12,20).

Большинството от пациентите с MEN 2A развиват двустранни феохромоцитоми, които могат да бъдат диагностицирани едномоментно или с голям интервал от време между тях (20). Екстраадrenalните форми са изключително редки. Няколко проучвания определят сигнификантно пониска честота на малигнена трансформация при MEN 2A (под # 4%) в сравнение със

спорадичните случаи (12,20).

Установена е връзка между мястото на мутацията в RET-протоонкогена и феохромоцитомата. Енг и сътр. установяват мутация в кодон 634 при 160 от 186 фамилии с MEN 2 с медуларен тиреоиден карцином и феохромоцитом и само при 18 от 43 фамилии без феохромоцитом същата мутация (11). В проучвания върху пациенти с изолиран феохромоцитом 12 от 13 мутации в RET се оказват в кодон 634 (24).

Неврофиброматозата на Reglinghausen (NF) е наследствено заболяване с честота 1:3000-4000 и автозомно-доминантно предаване с вариабилна експресивност. От двете форми на заболяването: NF1 и NF2, с повишен риск за феохромоцитом се асоциира NF1, чиито ген е локализи-

ран в 17-та хромозома (17q) и представлява тумор-супресорен ген, кодиращ белтъка неврофибромин. Диагнозата се поставя обикновено още в детството и се базира на клинични критерии: петна тип **café au lait** по кожата (над 6!) с диаметър над 5мм при деца и над 15 мм при възрастни; поне 2 кожни неврофиброми; невуси в аксилите или ингвиналните гънки; глиоми на нервус оптикус; поне 2 бенигнени цисови хамартоми (нодули на Lisch); костни лезии (дисплазия на сфеноидалната кост и кортикалиса на гългите кости) и роднини от първа степен със същото заболяване. NF1 се съчетава с повишен риск от феохромоцитом, рабдомиосарком и хронична миелолевкоза (14). С феохромоцитом са 20-50% от пациентите с NF1 и артериална хипертония (31). Втората форма на неврофиброматоза – NF2, която се характеризира с невроми на слуховия нерв и множествени менингеоми и шваноми, не се асоциира с повишен риск от феохромоцитом.

Walther и сътр. описват клиничните характеристики на феохромоцитомата при 148 пациенти с NF1 (31). Средната възраст при поставяне на диагнозата феохромоцитом е 42 год и не се различава от тази в общата популация. С двустранни тумори са 10 % от пациентите, 6 % са с екстраадренални; 11 % са с малигнени феохромоцитомати. Пациентите с NF1 може да имат адренални ганглионевроми, които не секретират катехоламини (31). Като правило кожните лезии при пациентите се появяват в детска възраст, а феохромоцитом се манифестира в зрялата възраст.

SDHA, SDHB, SDHC и SDHD

Сукцинатдехидрогеназата (SDH) е компонент на комплекс II на дихателната верига (сукцинат: убихинон оксидоредуктаза), който катализира окислението на сукцинат до фумарат, за сметка на редукцията на убихинон (Коензим Q), т.е. този ензимен комплекс е важен както за митохондриалната дихателна верига, така и за цикъла на Кребс. Сукцинатдехидрогеназата има 4 субединици: 2 хидрофилни белтъчни субединици,

оформящи сърцевината на ензимния комплекс: **SDHA** (флавопротеин; 70kD) и **SDHB** (белтък, съдържащ Fe и S; 27kD) и 2 хидрофобни белтъчни субединици (интегрални мембранни белтъци): голяма субединица – **SDHC** (15kD) и малка субединица – **SDHD** (12kD). Четирите субединици се кодират от 4 различни гена (27). При пациенти с феохромоцитомати и параганглиоми са идентифицирани множество различни мутации в гените за SDHB, SDHC и SDHD, докато мутации в гена за SDHA са свързани със синдрома на Leigh (първична лактатна ацидоза; неврологични разстройства; оптикоатрофия; атаксия; миопатия).

При фамилните параганглиоми 97 % от описаните до момента мутации са в **SDHD**, за които е установено, че действат като тумор-супресорен ген (2,3,30). Мутация в **SDHC** е описана само в 1 немска фамилия, а мутации в **SDHB** – при 2 фамилии с едновременно наличие на феохромоцитомати и параганглиоми (21). Проучвания в САЩ, Испания и Холандия идентифицират различни мутации и съответно честотата на разпространение показва големи популационни разлики. (5,9,30). Оказва се, че за разлика от параганглиомите, при болни с феохромоцитом са установени мутации в SDHD и SDHB, но не в SDHC. Gimn и сътр. предполагат възможна връзка между мутациите в SDHD и екстраадренална локализация на тумора, но броят на изследваните болни е прекалено малък за да се приеме този извод (16). В проучвания върху хоспитализирани пациенти се установяват мутации в SDHD при 8% от болните (16). При пациенти, негативни за мутации в VHL, RET и SDHD, в 4% се установяват герминативни мутации в SDHB. В най-голямото до момента проучване върху явнотспорадични феохромоцитомати и параганглиоми, Neumann и сътр. изследват 271 пациенти, от които 241 с изолиран феохромоцитом, 8 с феохромоцитом и параганглиом и 22 с параганглиоми (24). Пациентите с лична или фамилна анамнеза за MEN (3%), VHL (2%), NF1 (4%) са изключени от

проучването. Изследвани са всички екзони на SDHB и VHL гените и екзони 10, 11, 13-16 на RET чрез SSCP анализ и директно секвениране. Герминативни мутации са установени при 66 пациенти (24 %), съответно: 30 в VHL, 13 в RET, 11 в SDHD и 12 в SDHB. Средната възраст на клинична изява на феохромоцитом варира от 18,3 (VHL) до 36,4 години (RET). Neumann и сътр. установяват, че 84 % от пациентите с мултифокални тумори са носители на герминативни мутации в някой от четирите гена. Не се установяват мутации в RET при пациентите с екстраадренални тумори (данните съответстват на тези от предишните проучвания), за разлика от мутациите в SDHB, идентифицирани единствено при пациенти с екстраадренални тумори. Само при 1 от всичките 83 болни феохромоцитом е диагностициран след 50 год. възраст.

Jimenez-Roquerlo и сътр. установяват 2 пъти по-висока честота на мутациите в SDHB (9,5 %) в сравнение с гореспоменутите данни. По-важното откритие, обаче, е по-голямата честота на постоперативните рецидиви и малигнените феохромоцитомы сред носителите на мутации в SDHB, както и асоциация с екстраадренална локализация на феохромоцитомата (14,15). Neumann и сътр. не дават информация за малигненост и процент рецидиви при техните пациенти. Vepp и сътр. потвърждават асоциацията на мутации в SDHB и екстраадренална локализация и повишен риск от постоперативни рецидиви (6). В голямо проучване върху 417 пациенти с феохромоцитомы и параганглиомы в Германия и Полша за периода от 2000 до 2004г., Neumann и сътр. установяват мутации в гените за SDHB и SDHD при 12 % от болните (25). Средната възраст на клинична манифестация на феохромоцитом при тях е 30 години.

С цел да се определят генотипно-фенотипните корелации при пациенти с феохромоцитом/параганглиом, носители на мутации в гените за субединиците SDHB и SDHD през 2005 г. Международният SDH

Консорциум (*International SDH Consortium*) анализират 116 лица (83 с доказани тумори и 33 клинични здрави), принадлежащи към 62 фамилии. Проучването е мултицентрово, анализирани са данни за периода 2003-2004г от Австралия, Нова Зеландия, Франция, Германия, САЩ, Канада и Шотландия. Анализът установява сигнификантни разлики по отношение на риска от малигнени тумори, локализацията и средната възраст на изява при двете групи. Носителството на SDHB-мутации може да бъде свързано с по-висок риск от екстраадренална локализация (абдоминална или торакална) и малигнен характер на тумора, но с по-късна изява (средна възраст - 34 години). Носителите на SDHD-мутации по-често развиват параганглиомы локализиращи в областта на главата и шията или мултиплени тумори, но възрастта на изява е по-млада (средно 28 години) (7). В едно ново холандско проучване върху явно спорадични параганглиомы в областта на главата и шията установяват герминативни мутации в SDHB и SDHC в 28% от случаите (4). Друг колектив показва, че при носителите на мутации в SDHC параганглиомите са по правило бенигнени и рядко мултифокални (28).

В резюме: Проучвания от последните години върху гените за субединиците на сукцинатдехидрогеназата промениха напълно схващанията за генетиката на феохромоцитомата. Оказа се, че честотата на фамилните феохромоцитомы, свързани с мутации в RET-протоонкогена, VHL-гена и гените, кодиращи SDHB и SDHD-субединиците взети заедно е около 20-30%, с вариации в различните етноси (19). Тези данни поставят въпроса до каква степен е препоръчителна генетична консултация и евентуално генетичен анализ при всички пациенти с феохромоцитом? Според някои автори на генетично изследване подлежат пациенти с феохромоцитом и позитивна фамилна анамнеза, множествен феохромоцитом и установяване на заболяването под 50-год. възраст (23). Според други автори генетично изследване е препоръчително при всички пациенти с феохро-

моцитом, с оглед на единични съобщения за диагностициране на фамилни феохромоцитомы и при пациенти в напреднала възраст (10,22). Не рядко някои фамилни феохромоцитомы неправилно се интерпретират като спорадични. Диагностиката на неврофиброматоза тип 1 обикновено не създава затруднения, тъй като по правило кожните лезии предшестват с години появата на феохромоцитом. Не така стои въпросът с болестта на **von Hippel-Lindau (VHL)**. Тъй като мутации в VHL-ген могат да доведат до изолиран феохромоцитом (субклас 2C), трудно е да се дефинира колко често феохромоцитом може да бъде първа изява на заболяването. Мутации в VHL-гена при изолираните (явно спорадични) феохромоцитомы се установяват при 2% до 50% от пациентите (8). На генетичен анализ за мутации в VHL-гена подлежат всички пациенти с двустранни феохромоцитомы. От друга страна, скрининг за феохромоцитом трябва да започне при всички пациенти с доказана болест на VHL на възраст над 2 години.

Като оптимален се утвърждава следния алгоритъм в извършването на генетичния анализ (1):

1. Анализ на периферна ДНК, изолирана от венозна кръв на 2 етапа:

I етап: скрининг на пациентите с феохромоцитомы чрез директно секвениране на четирите екзона на SDHD, осемте екзона на SDHB и трите екзона на VHL.

II етап: лицата, при които не се откриват мутации по горепосочените гени, съобразно тяхната фамилна анамнеза, се изследват за SDHC и RET-протоонкоген.

2. Соматичен туморен ДНК-анализ върху резецираните тъкани от екстирпирани феохромоцитомы: по-специално, загуба на хетерозиготност (LOH) чрез изследване на микросателитни маркери.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Amar L, J Bertherat, E Baudin, C Ajzenberg, B Bressac-de Paillerets, O Chabre, B Chamontin, B Delemer, S Giraud, A Murat, P Niccoli-Sire, S Richard, V Rohmer, JL Sadoul, L Stropf, M Schlumberger, X Bertagna, PF Plouin, X Jeunemaitre, AP Gimenez-Roqueplo. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34):8812-8.

2. Badenhop RF, JC Jansen, PA Fagan, RS Lord et al. The prevalence of SDHB and SDHB mutations in patients with head and neck paraganglioma and association of mutations with clinical features. *J Med Genet* 2004; 41: 99

3. Badenhop RF, S Cherian, RS Lord, BE Baysal, PE Taschner, PR Schofield. Novel mutations in the SDHD gene in pedigrees with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-63.

4. Bayley JP, van Minderhout, MM Weiss et al. Mutation analysis of SDHB and SDHC & novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Med Genet* 2006; Jan 11; 7:1

5. Baysal BE, JE Willett-Brozick, EC Lawrence, CM Drowdlic, SA Savul, DR McLeod et al. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-83.

6. Benn D, M Croxson et. Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutations in familial pheochromocytomas and paragangliomas, but an absence of somatic SDHB mutations in sporadic pheochromocytomas. *Oncogene*, 2003;22:1358-1364

7. Benn DE, AP Gimenez-Roqueplo, JR Reilly, J Bertherat, J Burgess, K Byth, M Croxson, PL Dahia, M Elston, O Gimm, D Henley, P Herman, V Murday, P Niccoli-Sire, JL Pasieka, V Rohmer, K Tucker, X Jeunemaitre, DJ Marsh PF Plouin, BG Robinson. Clinical presentation and penetrance of Pheochromocytoma/ Paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3):827-36

8. Brauch H., T.Kishida, D.Glavac, F Chen, F.Pausch, H.Hofler, F.Latif, M.I Lerman, B. Zbar and H.P.H Neumann. von Hippel-Lindau (VHL) diseases with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum. Genet.*, 1995; 95:551-556.

9. Dannenberg H, WN Dinjens, M Abbou, H Van Urk, BK Pauw, D Mouwen, et al. Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-6.

10. Elston MS, D Benn, BG Robinson, JV Conaglen. An apparently sporadic paraganglioma with an SDHB gene germline mutation presenting at age 68 years. *Intern Med J.* 2006;36(2):129-31.

11. Eng C, D Clayton, I Schuffenecker, G Lenoir, G Cote, RF Gagel, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. JAMA* 1996;276:1575-9
12. Frank-Raue K, T Kratt, W Hoppner, H Buhr, R Ziegler, F Raue. Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2-relevance of specific mutations in the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 1996;135:222-5
13. Frank-Raue K, W.H?ppner, A.Frilling, J.Kotzerke, H. Dralle, R.Haase, K.Mann, F Seif, R.Kirchner, J. Rendl, et al. Mutations of the RET proto-oncogene in German MEN families: relation between genotype and phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,1996; 81, 1780-1783.
14. Gimenez-Roqueplo AP, J Favier, P Rustin, C Riubland, M Crespin et al. Mutations in the SDHB gene associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Research* 2003;63:5615-5621
15. Gimenez-Roqueplo AP, J Favier, P Rustin, C Riubland, V Kerlan et al. Functional consequences of a SDHB mutations in an apparently sporadic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol&Metabol.* 2002;87(10):4771-4774
16. Gimm O, M Armanios, H Dziema, HP Neumann, C Eng. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000;60:6822-5.
17. Gutmann DH. The neurofibromatoses: when less is more. *Hum Mol Genet* 2001;10:747-55
18. Maddock IR, A Moran, ER Maher, MD Teare, A Norman, SJ Payne, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33:120-7.
19. McWhinney S, R Pilarski, S Forrester, M Schneider et al. Large germline mutations of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocr&Metabol.*, 2004 (89)11:5694-5699
20. Modigliani E, HM Vasen, K Raue, H Dralle, A Frilling, RG Gheri, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995;238:363-7.
21. Niemann S, U Muller. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;26:268-70.
22. Niemann U, W Hiller, M Behrend. 25 years experience of the surgical treatment of phaeochromocytoma. *Eur J Surg.* 2002;168(12):716-9.
23. Neumann HP, M, Reincke C. Eng. Case 13-2001: genetic testing in pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2001;345:547-8.
24. Neumann HP, B Bausch, SR McWhinney, BU Bender, O Gimm, G Franke, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66.
25. Neumann HP, C Pawlu, M Pecskowska et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292:943-951
26. Nguyen L, P Niccoli-Sire, P Caron, D Bastie, B Maes, G Chabrier, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001;144:37-44.
27. Scheffler IE. Molecular genetics of succinate:quinone oxidoreductase in eukaryotes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;60:267-315.
28. Schiavi F, CC Boedeker, Bausch et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*, 2005; 294(16):2057-63
29. Schuffenecker I., N Ginet, D Goldgar, C.Eng, B Chambe, A Boneu, C Houdent, D Pallo, M Schlumberger, C Thivolet and G.M Lenoir. Prevalence and parental origin of de novo RET mutations in MEN 2A and FMTC. *Am. J. Hum. Genet.*1997, 233-237.
30. Taschner PE, JC Jansen, BE Baysal, A Bosch, EH Rosenberg, AH Brocker-Vriends, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer* 31;2001:274-81
31. Walther MM, J Herring, E Enquist, HR Keiser, WM Linehan. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999;162:1582-6.
32. Walther MM, R Reiter, HR Keiser, PL Choyke, D Venzon, K Hurley, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 162 1999;:659-64.
33. Woodward E.R., C.Eng, R.McMahon, N.A Affara, B.A.J. Ponder and Maher, E.R. Genetic predisposition to phaeochromocytoma: analysis of candidate genes GDNF, RET and VHL. *Hum. Mol. Genet.*1997: 6, 1051-1056.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова
Клиничен център по ендокринология
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
ул.“Д.Груев“№6-8, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Atanaska Elenkova
Clinical Center of Endocrinology
USHATE“Acad. Ivan Penchev“
6-8, Damian Gruev Str., 1303 Sofia

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

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

Universit, Hospital of Endocrinology
Prof. B. Lozanov, Editor-in Chief

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

ре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:
Universit, Hospital of Endocrinology
6, D. Gruev Str.
1303 Sofia, BULGARIA
Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

СЪОБЩЕНИЕ НА РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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



ВАЖНО!

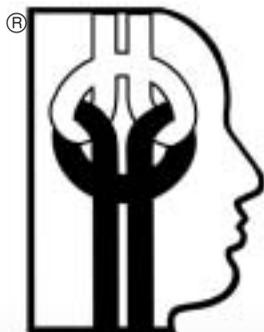
Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз еднна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“

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 СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

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

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

Каталожен
номер 938

Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2007 г.
(том. 12, 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,
или лично в УСБАЛЕ, ул. Дамян Груев 6, София 1303,
тел. 987 72 01 (Габриела Георгиева)