МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*
*Доц. д-р **К. Тодорова**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLV **2016** **Брой 2**

СЪДЪРЖАНИЕ

М. Боянов. **Функционални изследвания на хипофизата**

Общи принципи на функционалната диагностика в ендокринологията 5
Болести на хипофизата 6
Изследване секрецията на АКТХ 7
Изследване секрецията на растежен хормон 13
Изследване секрецията на пролактин. Хиперпролактинемия 22
Изследвания при съмнение за недостатъчност на преднохипофизни хормони. Хипопитуитаризъм 26
Изследване секрецията на антидиуретичен хормон. Безвкусен диабет 35

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 2/2016
ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник *д-р М. Боянова*
Стилова редакция и корекция *И. Митева*
Страниране *О. Маркова*

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. “Св. Г. Софийски” № 1
✆ 02 952 05 16, e-mail: miravankova@abv.bg
Реклама *В. Герчева* 0888 282 422; e-mail: vania_gercheva@abv.bg

Съкращения

IGF-1	–	инсулиноподобен растежен фактор-1
IRI	–	имунореактивен инсулин
fT3 или fT4	–	свободни фракции на Т3 или Т4
Т3	–	трийодтиронин
Т4	–	тетрайодтиронин = тироксин
АДХ	–	антидиуретичен хормон
АКТХ	–	адренокортикотропен хормон
ГнРХ	–	гонадотропен рилизинг хормон
ЗД	–	захарен диабет
ИД	–	инсипиден диабет
КРХ	–	кортикотропен рилизинг хормон
ЛХ	–	лутеинизиращ хормон
ОГТТ	–	перорален глюкозотолерансен тест
П	–	прогестерон
Прл	–	пролактин
РХ	–	соматотропен (растежен) хормон
РХ-РХ	–	соматотропен рилизинг хормон, рилизинг хормон на растежния хормон
ТСХ	–	тиреостимулиращ хормон
ТРХ	–	тиреотропен рилизинг хормон
ФСХ	–	фоликулостимулиращ хормон

Фактори за превръщане на мерните единици при някои хормонални изследвания

Растежен хормон (PX)	1 µg/l (1 ng/ml) = 3 IU/l (2-2.6 IU/l по старите стандарти)
Пролактин	1 µg/l = 21.2 mIU/l
АКТХ	1 pg/ml = 4.54 pmol/l
Кортизол	1 µg/dl = 27.6 nmol/l
Алдостерон	1 ng/dl = 27.7 pmol/l
Плазмена ренинова активност	1 ng/ml/h = 12.8 pmol/min
Активен ренин	8.2 mIU/l = 5.2 ng/l
Адреналин	1 µg = 5.5 nmol
Норадреналин	1 µg = 5.9 nmol

ФУНКЦИОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ХИПОФИЗАТА

М. Боянов
Клиника по ендокринология и болести на обмяната,
Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска”,
Медицински университет – София

Общи принципи на функционалната диагностика в ендокринологията

Началното изследване на дадена ендокринна ос обикновено **започва с измерване базалните нива на различни хормони (определяне на базална секреция**). Промените в серумните нива на периферните хормони обаче са недостатъчно чувствителен и специфичен показател за фините нарушения на ендокринната регулация, особено **в условия на стрес**. Това налага да се провеждат и **динамични тестове (стимулационни и потискащи**).

Всеки динамичен тест има две основни компоненти – наблюдавана величина и предприемана намеса (стимулация или потискане). Обикновено тестовете започват с измерване нивото на наблюдаваната величина, след което се прилага вещество със стимулиращо или потискащо действие и след определен период се отчита промяната в нивата на наблюдаваната величина.

Динамичните тестове биват 2 вида:

1. Тестове за потискане. Провеждат се **при съмнение за хиперфункция или нарушена обратна връзка**. Целта на теста е да покаже намаление на наблюдаваната величина поне 2 пъти, т.е. поне с 50%. Класически пример са дексаметазоновите супресионни тестове, които целят потискане на ендогенната секреция на АКТХ и кортизол.

2. Тестове за стимулация. Провеждат се **при съмнение за хипофункция или намалени функционални резерви.** Докато базалните нива на хормоните отразяват състоянието на ен-

докриниума в стандартни условия (steady-state), то стимулационните тестове проверяват функционалните резерви, т.е. пълния капацитет на ендокринните жлези. Този пълен капацитет се оказва важен в ситуации на стрес за организма. Типичен пример е синактеновият стимулационен тест (със синтетичен АКТХ), който изследва пълния обем на надбъбречната секреция на кортизол.

Болести на хипофизата

Хипофизиотропните хормони, които регулират секрецията на хормоните от предната хипофиза, включват освобождаващ хормон на растежния хормон (growth hormone-releasing hormone – GHRH), соматостатин, допамин, тиреотропин-освобождаващ хормон (thyrotropin-releasing hormone – TRH), кортикотропин-освобождаващ хормон (corticotropin-releasing hormone – CRH) и гонадотропин-освобождаващ хормон (gonadotropin-releasing hormone – GnRH). Повечето предни хипофизни хормони се контролират от стимулиращи хипоталамусни фактори, но други, като например пролактинът, се регулират също и от инхибиторни пептиди. Хормоните на хипоталамуса се секретират епизодично, като за някои от тях е характерен циркаден ритъм. Техните нива в серума обаче са недоловими и не отразяват вярно биологичната секреция in situ, поради което не се подлагат на измерване.

Аденохипофизните хормони се подразделят в три групи:

1. Соматомамотрофни хормони – прости белтъци с еднолинейно подреждане на аминокиселините (растежен хормон, пролактин, плацентарен лактоген);

2. Проопиомеланокортин-свързани хормони – нискомолекулни полипептиди (АКТХ, бета-липотропен хормон, бета-ендорфин, меланоцитостимулиращ хормон);

3. Гликопротеинни хормони – протеини, свързани с въглехидратна съставка като маноза, фруктоза, хексозамин, глюкоза (табл. 1).

Таблица 1. Хормони на аденохипофизата

Хормон	ФСХ, ЛХ	ТСХ	Пролактин	РХ	ПОМК
Структура	гликопротеин	гликопротеин	полипептид	полипептид	полипептид
Стимулатори	ГОХ, естрогени	ТРХ	ТРХ, естрогени	РХРХ	КРХ, АДХ
Инхибитори	полови стероиди	тиреоидни хормони, допамин, ГК, соматостатин	допамин	Соматостатин IGF-1	ГК
Прицелна жлеза	яйчници тестиси	щитовидна жлеза	млечни жлези и др.	черен дроб кости и др.	надбъбречни жлези
Ефекти	синтез на полови хормони, матурация на герминативните клетки, фоликуларен растеж	синтез и секреция на тиреоидни хормони	лактация	синтез на IGF -1; растеж; инсулинов антагонизъм	стероидна продукция

ПОМК – проопиомеланокортин, **ГОХ** – гонадотропин-освобождаващ хормон, **IGF-1** – инсулиноподобен растежен фактор-1, **ГК** –глюкокортикоиди

Изследване секрецията на АКТХ

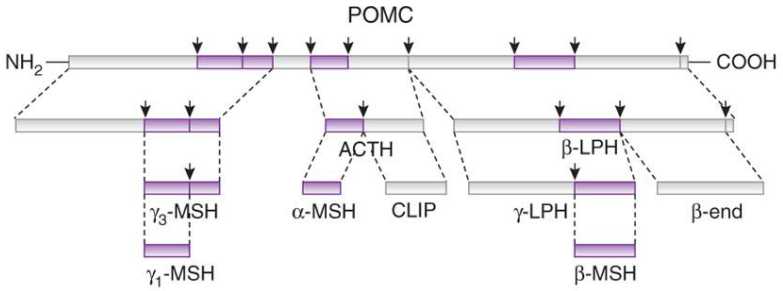
Резюме. *Най-честите случаи на промяна в нивата на АКТХ (и кортизола) са обобщени в табл. 2. Основните динамични тестове за оценка на секрецията на АКТХ са 4: с КРХ, с АДХ, с инсулинова хипогликемия (златен стандарт !) и с метирапон (последният не се прави у нас).*

Оценка на секрецията на АКТХ се налага основно при две клинични ситуации:

– при *доказан хиперкортицизъм* – за разграничаване на АКТХ-зависимите (болест на Кушинг, ектопична секреция на АКТХ) от АКТХ-независимите форми (надбъбречни тумори);

– при съмнение за *вторичен хипокортицизъм* („бял Адисон") при увреждания на хипоталамо-хипофизната област.

АКТХ се секретира от т.нар. кортикотрофни клетки, които представляват около 15-20% от клетките в аденохипофизата. Той е посттранслационен продукт от голямата молекула на проопиомеланокортина (ПОМК). След образуването ѝ молекулата на ПОМК се подлага на «разрязване» (splicing), при което се получават различни субстанции, сред които е и АКТХ (фиг. 1).



Фиг. 1. Посттранскрипционни промени (splicing) на молекулата на ПОМК. Като основни продукти се получават бета-липотрофин (генериращ гама-липотрофин с неясна при човека функция, и бета-ендорфин) и АКТХ (който впоследствие се разпада до подобен на кортикотропина междинен белтък, CLIP, и бета-меланоцитостимулиращ хормон с ненапълно изяснена функция при човека)

Синтезът и секрецията на АКТХ са под стимулиращото влияние основно на КРХ, синтезиран главно в паравентрикуларното хипоталамусно ядро, nucleus paraventricularis. **Основната обратна връзка** (потискане секрецията на ПОМК и АКТХ) се осъществява **от глюкокортикоидите**, които потискат синтеза и отделянето на КРХ и АДХ от хипоталамуса, потискат транскрипцията на ПОМК и секрецията на АКТХ.

АКТХ се секретира под формата на пулсове, средно 40 на брой за денонощие. 15 минути след достигане на пулсовия връх се отчита и повишаване секрецията на кортизола. Подобно на него секрецията на АКТХ *следва денонощен ритъм* с най-високи нива сутрин между 6 и 9 часа и най-ниски (надир) между 23.00 и 02.00 часа. По принцип измерването му трябва да стане в ранните утринни часове (7-9 ч), за да се уловят пиковите му нива. Проблем е късият полуживот на нативния хормон. Това налага бързо поставяне на пробите върху лед и експресно лабораторно изследване.

В някои центрове се предпочита измерване на АКТХ в полунощ, с оглед на циркадния ритъм на хормона, като стойности над 5 pmol/l при пациенти с доказан хиперкортицизъм показват АКТХ-зависима причина.

Серумните нива на АКТХ следва да се тълкуват в съчетание с изследване на кортизоловата секреция. В табл. 2 са показани

най-честите съчетания при болести на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос.

Таблица 2. Най-честите съчетания на нивата на серумния кортизол и АКТХ при болести на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос

Плазмен АКТХ	Серумен кортизол	Най-честа причина
↑	↑	АКТХ-зависим хиперкортицизъм (например аденом на хипофизата или ектопична секреция)
	↓	Първична надбъбречна недостатъчност (адисонова болест), късни форми на вродена надбъбречна хиперплазия
↓	↑	АКТХ-независим хиперкортицизъм (например набъбречен аденом)
	↓	Вторична надбъбречна недостатъчност („бял" Адисон)

Недостиг на секрецията на АКТХ се предполага в случаите, когато при скрининговите измервания серумният кортизол и АКТХ са били едновременно ниски или долногранични.

По-лесни за интерпретация са *високите наднормени стойности на АКТХ*. Повишение с над 10 пъти (нива над 500 pmol/l) се наблюдава при:

- *ектопична секреция на АКТХ* от различни тумори – тогава е налице АКТХ-зависим хиперкортицизъм с повишени нива на плазмения кортизол и често тежки хипокалиемии;
- *синдром на Nelson* – екстремно повишение нивата на АКТХ след двустранна адреналектомия при наличие на хипофизен аденом, секретиращ АКТХ;
- *тежка първична надбъбречна недостатъчност* (адисонова болест) – тогава са налице понижени нива на плазмения кортизол.

Умерените повишения на АКТХ са характерни за АКТХ-секретиращите хипофизни аденоми, както и за умерените степени на първична надбъбречна недостатъчност. Повишения до 2-3 пъти могат да се наблюдават и при:

- късни форми на вродени надбъбречни ензимни дефекти (късни форми на надбъбречна хиперплазия), при които е намалена обратната връзка от синтезирания в по-малко количество кортизол;
- силен стрес, депресивни състояния, алкохолизъм – т.нар. псевдокушинг-синдроми. При тях е намалена експресията и чувствителността на централните кортизолови рецептори, осигуряващи обратната връзка и потискането на АКТХ.

Понижените стойности на АКТХ обикновено се дължат на хипоталамусна или хипофизна причина (хипопитуитаризъм).

Динамични тестове за стимулация на АКТХ

Хипофизните резерви от АКТХ могат да се изследват с помощта на КРХ, АДХ, инсулинова хипогликемия или метирапон (метопирон). Стойностите на АКТХ не бива да се разглеждат самостоятелно, а винаги в съчетание с промените в серумния кортизол. Някои кортизонови производни (преднизолон, преднизон) интерферират с тестовете за кортизола, инхибират АКТХ и следва да бъдат спрени поне 48 часа предварително.

Тест с кортикотропен рилизинг хормон, КРХ

Показанията за провеждането му включват освен оценка на хипофизните резерви за АКТХ (за разграничаване на хипофизна от хипоталамусна причина за хипокортицизъм) и разграничаване на болест на Кушинг (хипофизен аденом) от ектопична секреция на АКТХ (не реагира на КРХ). Това е най-физиологичният тест за стимулация. Той се провежда рано сутрин на гладно (7.00-8.00 ч) или поне след 4 часа гладуване. Измерват се изходно серумните нива на АКТХ и кортизол, след което интравенозно се прилагат за 1-2 минути 100 μg КРХ. В повечето страни се прилага стандартизирана дозировка на КРХ – 1 μg/kg телесно тегло. На 30-а, 60-а, 90-а и 120-а минута се измерват отново серумните нива на АКТХ и кортизол. *Нормалният отговор означава повишение на АКТХ поне 2 пъти, а патологичният – липса на повишение на АКТХ поне с 50% и на серумния кортизол поне с 30%* в някоя от изследваните точки. Между двете стойности се простира „сива зона". Наблюдавани странични действия при теста с КРХ са: чувство за топлина, общо неразположение, флъш и алергични реакции.

Този тест позволява *съчетание и с кратък синактенов тест*. В този случай ефектът на КРХ се отчита на 60-а или 90-а

минута, след което се инжектира синактенът (синтетичният АКТХ). 60 минути по-късно се отчита отново серумният кортизол. По този начин резултатите от първата част на теста (с КРХ) оценяват хипофизната секреция на АКТХ, а тези от втората част (с АКТХ) – и надбъбречната секреция на кортизол. У нас и в редица европейски страни КРХ не е регистриран за употреба и този тест не може да се прилага.

Тест с антидиуретичен хормон, АДХ

Като заместител на CRH може да се ползва АДХ, който има стимулиращ ефект върху секрецията на АКТХ. Измерва се изходното ниво на АКТХ (сутрин 7.00-8.00 часа) и се прилагат 2-6 капки Adiuretin SD или 2-6 впръсквания в носа на Minirin (или 10 μg Desmopressin i.m. – у нас не е регистриран). Нивата на АКТХ се отчитат отново на 60-а, 90-а и 120-а минута.

Тест с инсулинова хипогликемия

Тестът с инсулинова хипогликемия е "златен стандарт" за оценка на хипофизните резерви. Този тест обаче не е безопасен и се извършва задължително в болнична обстановка при стриктно спазване на показанията и противопоказанията. Тестът отчита едновременно промените в поне 2 оси – тези на АКТХ и на СТХ.

Физиологична основа:

Интравенозно въведеният инсулин се използва, за да предизвика хипогликемия (серумна глюкоза < 2,8 mmol/l с признаци на глюкопения), което предизвиква стандартен стрес, водещ до повишена секреция на АКТХ и РХ.

Показания:

Оценка на резервите от АКТХ

Оценка на резервите от СТХ.

Противопоказания (повишена опасност от тежка хипогликемия):

- Базален кортизол < 100 nmol/l (тежък хипокортицизъм)
- Нелекуван хипотиреоидизъм
- Патологична ЕКГ
- ИБС или тежка мозъчносъдова болест
- Припадъци.

N.B. Пациентите трябва да преустановят приема на заместително лечение с естрогени за 6 седмици преди теста, тъй като повишеният от тях кортизол-свързващ глобулин ще направи трудни за интерпретация нивата на серумния кортизол.

Методика:

Необходим е непрекъснат медицински контрол по време на теста. Пациентът гладува от вечерта преди теста. Проверява се телесното тегло. Въвежда се венозна канюла и се взема кръв за базални стойности на глюкоза, кортизол и РХ. Инжектира се венозно бързодействащ инсулин 0,15 UI/kg телесно тегло (рядко 0,3 UI/kg при нелекуван синдром на Кушинг или акромегалия поради повишената инсулинова резистентност). Измерват се серумните нива на глюкозата, кортизола, АКТХ и РХ на 30, 45, 60, 90 и 120-а мин. Инсулиновата доза се повтаря, ако на 45-а минута стойността на глюкозата не показва хипогликемия. При финансови ограничения е достатъчно измерването по време на предизвиканата хипогликемия и 30-60 мин след нея. Тестът се прекъсва при продължителна хипогликемия – може да се наложи прилагането на 60 ml 10% глюкоза i.v. + еквивалент на 100 mg хидрокортизон след вземането на пробите за кортизол и РХ.

Тълкуване на резултатите:

Нормалният отговор на глюкозата, позволяващ интерпретация на теста, е спадане < 2,2 mmol/l; за кортизола повишение > 550 nmol/l и за РХ > 10 ng/ml. Повишението на АКТХ е в широки рамки (средно 3-5 пъти).

- Колкото по-ниско спадне кръвната глюкоза, толкова по-доказателствен е тестът. Твърде ранното му прекратяване води до фалшивоположителни резултати. При липса на хипогликемия, тестът не може да бъде интерпретиран.
- Нормалният кортизолов отговор доказва възможността да се издържи на стрес (включително голяма операция), без да се налага кортикостероидно покритие.
- Повишение на РХ, което е < 5 ng/ml, доказва тежък дефицит на растежен хормон и при съответна клинична ситуация може да се препоръча заместително лечение със СТХ.

Стимулация с метирапон (метопирон)

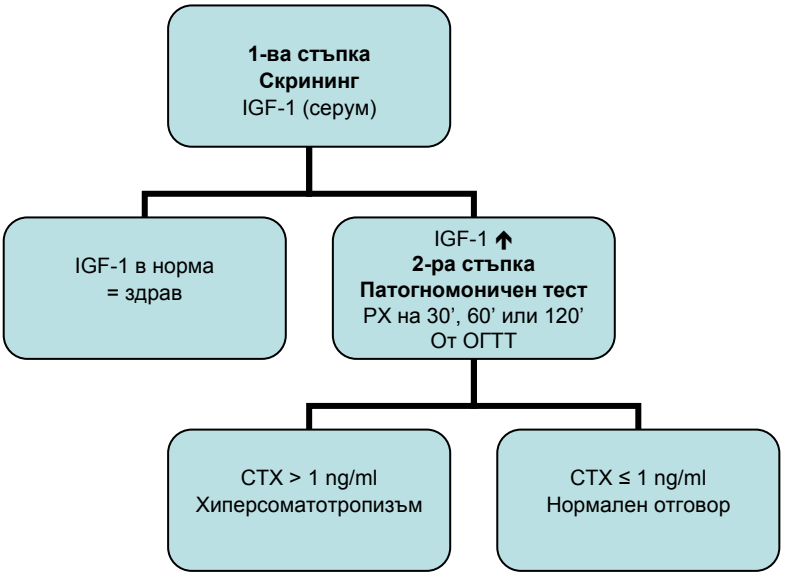
У нас метопиронов тест не се прилага.

Метирапонът потиска надбъбречната 11-бета-хидроксилаза и така понижава нивата на кортизолемията. Компенсаторно нарастват нивата на АКТХ. Тестът изисква предварително изключване на тежък хипокортицизъм посредством предхождащ бърз синактенов тест.

Изследване секрецията на растежен хормон

Резюме. *Като скрининг за състоянието на растежната ос се измерват ИРФ-1 и сутрешни нива на РХ. При съмнение за хиперсоматотропизъм (↑ ИРФ-1) доказателственият тест е липсата на потискане на РХ от приложената перорално глюкоза. При съмнение за хипосоматотропизъм (↓ ИРФ-1) се прилагат стимулационни тестове: комбиниран тест с РХ-РХ + аргинин, само с РХ-РХ (у нас не е регистриран), само с аргинин или глюкагон и с инсулинова хипогликемия.*

Алгоритъм за диагностика на хиперсоматотропизма



Общи данни

Оценка на секрецията на РХ се налага в две клинични ситуации:

1. Съмнение за *хиперсоматотропизъм* – акромегалия, гигантизъм;

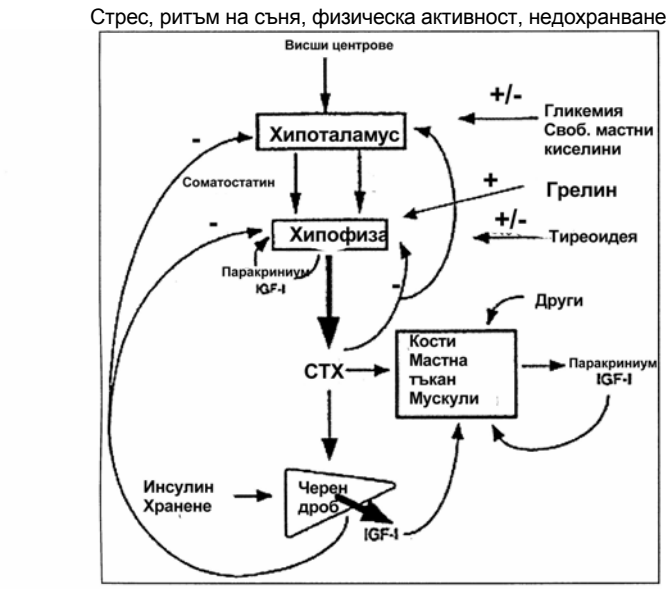
2. Съмнение за *хипосоматотропизъм* – при деца, дефицит на РХ при възрастни.

Соматотропният хормон, наричан още растежен хормон (РХ), се произвежда от соматотрофните клетки, които съставляват около

50% от клетъчния състав на аденохипофизата. *Нормалната секреция на РХ* е под формата на *пикове,* разделени от интервали на силно понижена до липсваща секреция. Пиковете са около 10 дневно и траят средно 1 час и половина. Секрецията на РХ е най-висока в ранните сутрешни часове. Секреторните импулси настъпват *по време на бавновълновите фази 3 и 4 на съня (NREM фаза)*.

Хипоталамусният контрол се осъществява основно от рилизинг хормона на растежния хормон (РХРХ), стимулиращ секрецията на РХ, и от соматостатина, който я потиска. Новост е откриването на **грелина** – мощен стимулатор на секрецията на РХ, различен от РХРХ. Регулацията на секрецията на РХ е показана на фиг. 2.

Секрецията на РХ намалява при хипотиреоидизъм, при излишък на глюкокортикоиди и се променя под действието на половите хормони.



Фиг. 2. Регулация на секрецията на РХ. Тя се стимулира от фактори като стрес, фаза на съня, физическа активност, спад на кръвната захар и други. Участват различни невроендокринни фактори, основно място сред които заемат стимулиращите РХРХ и грелин, и потискащият соматостатин. Обратната отрицателна връзка се осъществява от самия РХ (ултракъса връзка) и инсулиноподобния растежен фактор, IGF-1 (къса връзка)

Съмнение за хипосоматотропизъм

Основание за такова съмнение обикновено е клиничната картина с *водещ белег изоставане в растежа при деца*. **При възрастните дефицит на РХ се търси единствено ако е налице анамнеза за увреда на хипоталамо-хипофизната област или клинични белези, предполагащи дефицит на РХ**.

Физиологичната пулсативна секреция на растежен хормон с пикове по време на фазата на дълбокия сън нощем предопределя за *базални нива да се изследват проби кръв, взети по време на сън* в ранните сутрешни часове (предварително е поставена интравенозна канюла).

Еднократните сутрешни стойности от измерване на РХ не са достатъчно информативни. **Ниските стойности (под 1 ng/ml) предполагат диагнозата, но не я доказват**. За целта е необходима оценка на стимулираната секреция на растежния хормон.

Важен продукт от биологичното действие на РХ е инсулиноподобният растежен фактор-1 (IGF-1). Нивата му отразяват средногодневната секреция на РХ. **Ниските серумни нива на IGF-1 заедно с недоловимите нива на РХ правят диагнозата много вероятна, но не я доказват**. Измерването им се явява полезно скринингово изследване при съмнения за разстройство на растежната ос, основно в детска възраст. С напредване на възрастта стойността на тези 2 скринингови изследвания силно намалява. Като златен стандарт за доказване на дефицит на РХ се провеждат стимулационни тестове. За да се приеме със сигурност наличие на дефицит, е необходим патологичен резултат (липса на отговор) в поне два теста.

Стимулационни тестове за РХ

Най-информативен е тестът с **едновременна инфузия на РХРХ и аргинин**. Влива се 1 μg/kg тегло човешки рекомбинантен РХРХ (средно 100 μg), след което се продължава с 30-минутна инфузия с аргинин (0,5 mg/kg телесно тегло, максимално 20 mg). Пациентът остава легнал до 4-ия час. На всеки 30 минути се следят пулс и артериално налягане. Възможни са парестезии, флъш. Между 30-а и 60-а минута при здравите лица се очаква пик на РХ – стойности между 10 и 50 ng/ml (460-700 pmol/l). *Изключващата дефицит пикова стойност* на РХ е в зависимост от индекса на

телесна маса: > 11 ng/ml при ИТМ < 25 kg/m^2, > 8-9 ng/ml при ИТМ 25-30 kg/m^2, и > 4 ng/ml при ИТМ > 30 kg/m^2. Този тест е обект на детската ендокринологична практика.

С подобна висока диагностична стойност е и **тестът с инсулинова хипогликемия**, описан в раздела за АКТХ. При този тест (не се прилага при сутрешен серумен кортизол под 150 nmol/l!) се вливат в болус 0,10-0,20 UI инсулин на kg тегло (средно 0,05 UI/kg; при изявен хипопитуитаризъм – 0,05 UI/kg) и нивата на кръвната захар, РХ и кортизола се измерват през 15 минути до втория час. Между 30-а и 60-а минута се очаква появата на хипогликемия с клинични белези и спадане на кръвната захар под 2,2 mmol/l. След регистрирането ѝ започва вливане на 10%-на глюкоза през друг венозен път, а отчитането на нивата на РХ продължава. При постигане на клинично значима хипогликемия *здравите лица имат стойности на РХ >10 ng/ml* (460 pmol/l). *За тежък дефицит на РХ се приема липса на повишаване над 3 ng/ml*. Чувствителността и специфичността на инсулиновата хипогликемия и стимулацията с рилизинг-хормон е между 80 и 90%. 10% от здравите лица обаче не отговарят на хипогликемичния стимул. Това налага провеждането на поне два теста в някои случаи. Инсулиновият тест е съпроводен с рискове от страна на сърдечно-съдовата система и се прилага само в специализирани клиники при болни без ИБС или артериална хипертония. Затова днес той се измества от тестовете *с аргинин* или *съчетание от рилизинг-хормон* (не е регистриран у нас) с вливане и на аргинин.

Като алтернатива на стимулацията с рилизинг-хормон (която у нас не се извършва заради липса на регистриран фармацевтичен продукт GHRH) може да се приложи **тест с глюкагон или самостоятелно с аргинин**, както е показано по-долу. Тези тестове остават обект главно на детската ендокринологична практика, но понякога се прилагат и при възрастни за доказване на синдрома на дефицит на РХ при възрастните.

Глюкагонов тест

Физиологична основа:

Глюкагонът води до освобождаване на инсулин, което от своя страна води до освобождаване на АКТХ и РХ.

Показания:

Оценка на резервите от РХ.

Противопоказания:

Често несигурен тест при пациенти със захарен диабет.

Методика:

Тестът се започва в 9.00 часа сутринта след гладуване от предната вечер. Измерват се базално РХ и кортизол, след което се прилага 1 mg глюкагон s.c. (1,5 mg, ако пациентът е с телесно тегло > 90 kg). Кръв за РХ, кортизол и кръвна захар се взема от 90-та минута на всеки 30 минути до 240 минута.

Тълкуване на резултатите:

Нормалният отговор е покачване на кръвната захар с максимум към 90-а мин. Кортизолът се повишава > 580 nmol/l и РХ > 20 mU/1 (10 ng/ml).

Това е по-несигурен тест от теста с инсулинова хипогликемия, понеже около 20% от нормалните индивиди може да не отговорят на стимула.

Тест с аргинин

Физиологични основи:

Аргининът води до освобождаване на РХ.

Показания:

Тест на втори избор за оценка на резервите от РХ

Противопоказания:

Няма.

Методика:

Гладуване от полунощ и към 9.00 часа сутринта – прилагане на 0,5 mg/kg (максимум 30 mg) аргинин i.v. в 100 ml изотоничен солеви разтвор за 30 минути.

Изследват се серумна глюкоза и РХ на 0, 30, 60, 90 и 120-а минута.

Тълкуване на резултатите:

Нормалният отговор е повишаване на РХ > 15-20 mUl/l.

Съмнение за хиперсоматотропизъм (акромегалия)

Изследването за търсене на акромегалия се налага при подозрителна клинична картина (наличие на симптоми, признаци или усложнения). До диагнозата обичайно се стига 7-10 години след началото на заболяването, и то по повод на стоматологични или ортопедични оплаквания. Промяната във външния вид на болния се развива бавно и често остава недоловена от околните.

Затова и по-голямата част от туморите са макроаденоми при поставяне на диагнозата.

Таблица 3. Диагностичен процес при съмнение за акромегалия

Категория	**Основен диагностичен белег**	**Допълнителен диагностичен белег**
Симптоми	Главоболие Размер на обувки, пръстени Лицеви промени Непоносимост към топлина	Хипогонадизъм (аменорея, намалено либидо) Визуални промени Сънна апнея
Белези	Проминиращо чело Широк нос Проминираща долна челюст Загуба на зрително поле	Големи ръце и крака Кожни фиброми и папиломи Промени в захапката Синдром на карпалния тунел Омазнена кожа
Образна диагностика	Най-често макроаденом	Микроаденом (рядко) Екстензия латерално на каротидите – непълна резекция
Биохимични резултати	IGF1 ↑ PX >1.0 ng/ml след ОГТТ	↑ Prolactin ↑Случайно измерен PX
Хистологичен резултат	Тумор, позитивен при оцветяване за PX	Изследване на соматостатинови рецептори

Диагностиката на акромегалията протича в две стъпки:

1-ва стъпка (скрининг) – измерване базални нива на PX и IGF-1

Базални нива на PX над 20 ng/ml при лица, завършили растежа си, позволяват поставяне с голяма вероятност на диагнозата „хиперсоматотропизъм". Същото се отнася за повишените нива на IGF-1 в серума, които отразяват среднодневната секреция на PX.

2-ра стъпка (потвърждение, патогномоничен тест) – **ОГТТ с измерване на PX (липса на потискане)**.

Биохимични показатели за активност при доказана акромегалия са **влошеният въглехидратен толеранс (ОГТТ!) и повишеният серумен фосфор (PX намалява бъбречната му екскреция**). Диагностичният процес изисква доказване на автономна хормонална свръхсекреция и локализация на секретиращия тумор.

Случайно измерен РХ

Не е полезен за поставяне на диагнозата акромегалия, понеже нормални здрави лица имат недоловими РХ нива през деня, а може да имат и пулсове на РХ, които е невъзможно да бъдат диференцирани от нивата, наблюдавани при акромегалия. Обаче **случайно изследван РХ < 1 ng/ml** изключва диагнозата. Обратно, **базални нива на РХ над 20 ng/ml при лица, завършили растежа си**, позволяват поставяне с голяма вероятност на диагнозата хиперсоматотропизъм.

Базално ниво на РХ < 0.13 μg/l (< 0.4 mUI/l) в съчетание с нормални за възрастта стойности на IGF-1 изключват диагнозата „акромегалия".

Физиологичните фактори, които повишават секрецията на РХ са: сън (бавновълнова мозъчна активност), стрес, физическа активност, недохранване, хипогликемия, тип 1 захарен диабет, чернодробна цироза.

Диференциална диагноза на повишен РХ

- Болка
- Бременност
- Пубертет
- Висок ръст (конституционално)
- Стрес
- Хронична бъбречна недостатъчност
- Хронична чернодробна недостатъчност
- Сърдечна недостатъчност
- Захарен диабет
- Малнутриция
- Тежко общо заболяване
- Хероинова зависимост.

С предимно изследователска цел може да се определи средна 24-часова интегрална плазмена стойност на РХ или да се измери в 24-часова урина.

IGF-1

Измерването му е **първа стъпка в диагностиката** на хиперсоматотропизма и играе **роля на скрининг**. Макар нивата на IGF-1 да подлежат на циркадни промени в много по-малка степен от РХ, първият има по-добра предиктивна стойност, тъй като рефлектира интегрираната секреция на РХ. Още повече нивата на IGF-1 могат да бъдат измерени по всяко време на деня без необ-

ходимост от гладуване и следователно е много по-удобен за пациента и клиниците. Фалшиво позитивни увеличения на IGF-1 могат да се наблюдават при бременност, по време на която плацентата отделя големи количества по-малка, но биологично активна молекула PX. Секреторните промени на PX във физиологичния диапазон се съпътстват от линейно повишаване на IGF-1. След достигане на нива на PX > 13,3 μg/l (40 UI/l) се достига плато в секрецията на IGF-1. Нивата на IGF-1 следва да се сравняват със зависимите от възрастта данни за всички възрастови групи при двата пола. Така например при възраст между 30 и 40 год., за референтни граници на IGF-1 (5-95-и персентил, определени по методиката IRMA) се приемат 177-282 ng/ml; при възраст 40-50 год. – 124-290 ng/ml; при възраст 50-60 год. – 71-263 ng/ml. Захарният диабет, малнутрицията, чернодробната цироза, гладуването и някои системни заболявания водят до трайни промени в нивата на IGF-1, които затрудняват интерпретацията на резултатите. Перорално приложение на естроген антагонизира действието на PX и може да понижи нивата на IGF-1 до нормални стойности при пациенти с акромегалия. В тези случаи като скрининг е уместно да се изследва свързващият белтък на IGF-1 – IGFBP-3 (IGF-binding protein 3), който не се влияе до такава степен от чернодробната синтетична активност. Изследването на IGFBP-3 не се смята за необходимо за установяване на диагнозата акромегалия. Основен недостатък на изследването на IGF-1 е липсата на съпоставимост по отношение на валидираните референтни стойности на различните лаборатории. Следователно се препоръчва използването на една и съща лаборатория за серийни измервания.

IGFBP3 (IGF свързващ протеин-3)

Концентрациите на IGFBP3 корелират с IFG-1 и употребата на това изследване в диагнозата и мониторирането на акромегалията се препоръчва. То обаче не дава такова ясно потвърждение на диагнозата както IGF-1.

Патогномоничен тест – орално обременяване със 75 g глюкоза и измерване нивата на PX на 30, 60, 90, 120 и 150-а мин

При акромегалия е невъзможно потискане на PX под 2 mU/l при обременяване със 75 g глюкоза. За сравнение, **нормалният отговор е потискане на PX до недоловими нива (< 1 ng/ml или**

< 2 mU/l). Според друго консенсусно становище границата за потискане на РХ следва да се коригира на 0,4 ng/ml след ОГТТ с оглед подобряване чувствителността на китовете за детекция на РХ.

- *Фалшиво положителен отговор* има при хронична бъбречна и чернодробна недостатъчност, малнутриция, захарен диабет, хероинова зависимост, юношеска възраст (дължащ се на високи пубертетни РХ нива).

Тестове за оценка на останалите хипофизни оси

Серумният ПРЛ трябва също да се изследва, понеже някои тумори секретират едновременно РХ и ПРЛ. Често е променена секрецията на останалите тропни хормони (парциален хипопитуитаризъм вследствие притискането от тумора).

Сцинтиграфия с белязан октреотид

Преди започване на скъпоструващо лечение със соматостатинов аналог е уместно да се проверят наличието и плътността на соматостатиновите рецептори в хипофизния тумор. Сцинтиграфията с белязан индий-октреотид е полезна също за търсене на ектопични тумори, секретиращи растежни фактори.

Изследване на серумен калций и фосфати

Някои пациенти имат хиперкалциемия, което се дължи на повишени нива на 1,25 $(OH)_2$- витамин D поради стимулацията на бъбречната 1-алфа-хидроксилаза от РХ. Рядко хиперкалциемията може да се дължи на асоцииран MEN 1-синдром и придружаващ първичен хиперпаратиреоидизъм. Често са повишени и серумните фосфати (намалена бъбречна експресия).

Изследване на ниво на РХ-РХ

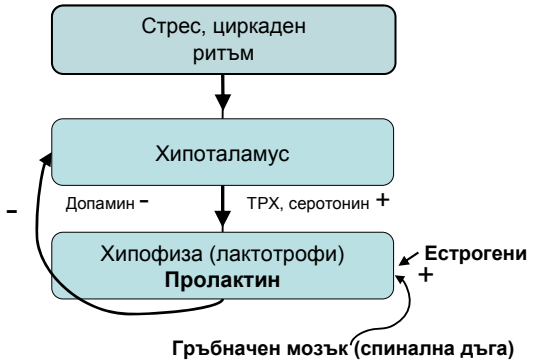
Изследването е много скъпо, недобре стандартизирано и у нас не се прилага. То има роля при търсене на ектопична секреция на РХ-РХ – много рядка причина за акромегалия (<1%). Изследва се РХ-РХ във венозния отток на тумора.

Изследване секрецията на пролактин. Хиперпролактинемия

Резюме. *Пролактинът се изследва сутрин на гладно (при жените – през първата половина на менструалния цикъл). Силно повишените стойности обичайно се дължат на хипофизен аденом, в останалите случаи може да се касае за хиперпролактинемия от друг произход. Динамични тестове за оценка на пролактина не се прилагат.*

Алгоритъм за диагностика на хиперпролактинемията:
1-ва стъпка – доказване на хиперпролактинемия
2-ра стъпка – изключване на възможни причини (анамнеза, статус, лабораторни и хормонални изследвания – ТСХ, ФСХ, ЛХ, естрадиол, тестостерон, IGF-1 и др.)
3-а стъпка – образно изследване на хипофизна област (МРТ, КТ)

Пролактиномите са най-честите хипофизни тумори след несекретиращите (инциденталоми). Те обхващат средно 40% от диагностицираните хипофизни тумори.



Фиг. 3. Регулация на секрецията на пролактина (Прл). Основният вид регулация е тоничното потискане на секрецията на Прл от допаминергичните неврони, които достигат до аденохипофизата, като преминават през хипофизната дръжка. Противодействие оказват основно серотонинът и ТРХ (стимулират секрецията на Прл). Сигналите от гръбначната нервна дъга и естрогените стимулират секрецията на Прл.

Пролактиновата секреция е епизодична, с максимални секреторни пикове по време на сън – между 5 и 7 ч призори, и средно 14 пулса на денонощие. Ролята на хипоталамуса е основно да потиска секрецията на Прл – тонично потискане от допамина (фиг. 3). Стимулиращи сигнали от страна на хипоталамуса се осъществяват главно по пътя на серотонина и секрецията на ТРХ. Това е причината при *некомпенсиран първичен хипотиреоидизъм да се повишават нивата на пролактина* (до 2-3 пъти над нормата).

Изследването на серумния пролактин се извършва чрез вземане на серум сутрин на гладно след събуждане (до 9-10.00 ч), като през нощта не е осъществявана сексуална активност (тя стимулира отделянето на Прл) и не е дразнена механично гърдата (сучене, пипане и т.н.). Уместно е вземането на кръвната проба да се предшества от 20-30 минути почивка на място. Най-подходящите дни при жените са *в първата половина на менструалния цикъл*, тъй като през втората половина повишените нива на естрогените стимулират отделянето на Прл (до 2 пъти над нормата). Поради по-високите нива на естрогените *при жените референтните стойности на пролактина са по-високи – до 550 mIU/l в сравнение с мъжете – < 350 mIU/l* (1 μg/l = 21,2 mIU/l). Диагнозата хиперпролактинемия следва да се поставя след *поне двукратно измерване (в различни дни) на повишени стойности*.

При доказан тумор обемът на пролактиновата секреция корелира с размерите му: микроаденомите (< 1 cm) – до 5 пъти над нормата; макроаденомите – > 5 пъти над нормата. Концентрации на Прл над 2500 mIU/l са много показателни за пролактином въобще, а такива над 10 000 mIU/l – за макропролактином (> 10 mm).

Макар и условно, е възможно подразделяне на хиперпролактинемията като:

- лекостепенна – Прл < 1500 mUI/l (най-често преданалитични и функционални причини или макропролактинемия);
- умерена – 1500-3000 mUI/l;
- изразена – 3000-5000 mUI/l;
- ексцесивна – > 10 000 mUI/l.

При отчитане нивата на пролактинемията следва да се имат предвид **трите му форми в циркулацията**:

- *мономерен пролактин* (23 kDa) – 85-95%
- *димерен пролактин* (45-50 kDa) – < 5-10%
- *макропролактин*, или big-big (150-170 kDa), който е комплекс от мономерен пролактин и имуноглобулин G. Той има удъл-

жен плазмен полуживот и забавен бъбречен клирънс, като биоактивността му е ниска.

Макропролактинемията може да стане причина за разминаване между лабораторни резултати и клинична картина (при макропролактинемия обикновено липсва галакторея).

Следва да се има предвид и т.нар. **„hook effect" („ефект на куката" – изкривяване на калибрационната крива) при много високи нива на серумната пролактинемия**. В тези случаи се ангажират всички прилагани в кита антитела и се отчита фалшиво ниско ниво на пролактина. Разминаването между лабораторни резултати (нормален или леко повишен пролактин) и клинична картина (аменорея – галакторея) налага да се повтори измерването на пролактина след 10- или 100-кратно разреждане.

След поставяне на диагнозата хиперпролактинемия **втората стъпка е изясняването на причината ѝ**.

Факторите, които влияят върху секрецията на Прл, могат да се класифицират в 3 групи и са представени в табл. 4.

Таблица 4. Най-чести фактори, влияещи върху секрецията на Прл

Физиологични	**Патологични**	**Фармакологични**
– Бременност – Кърмене – Дразнене на мамилата – Коитус, оргазъм – Стрес – Физически упражнения – Задръжка на вода	– Прл-произвеждащ хипофизен аденом (пролактином) – Прекъсване на хипофизната дръжка (травма, друг тумор) – Хипотиреоидизъм (↑ ТРХ) – Хрон. бъбречна недостатъчност (понижена деградация) – Травми на гръдната стена – Лезии на гръбначен мозък – Ектопична секреция на Прл (напр. бронхиален карцином, хипернефром)	– ТРХ – фенотиазини (допаминови антагонисти) – трициклични антидепресанти – метоклопрамид (= фенотиазиново производно) – естрогени и контрацептиви – андрогени и анаболи – резерпин и метилдопа – спиронолактон

Пролактинът се повишава физиологично по време на бременността, но обикновено не надвишава нива от 150 ng/ml (3000 UI/L). Той остава сходно висок и по време на кърменето. Ако след раждане майката не кърми, Прл се нормализира до края на 3-ия месец.

При установяване на хиперпролактинемия следва **да се изключат на първо място бременност, прием на повишаващи пролактина медикаменти или първичен хипотиреоидизъм**. След това се търси в *3 основни направления:*

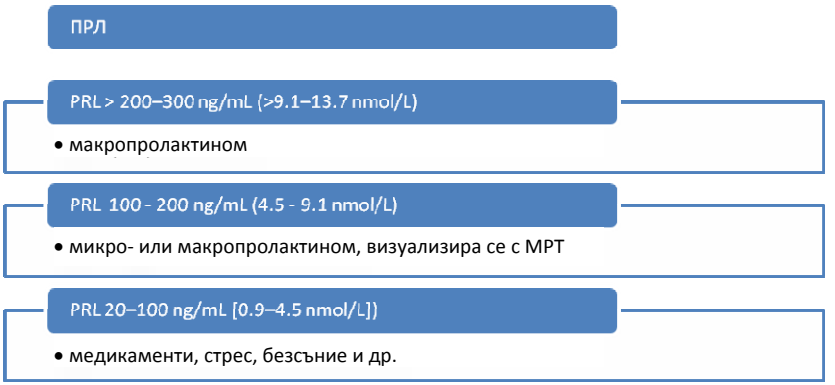
1. **Произвеждащ пролактин аденом** (евентуално с добавена хиперсекреция на РХ или много рядко – на АКТХ).

2. **Псевдотуморна хиперпролактинемия** – при нея друг тумор или процес в областта на хипоталамуса и турското седло притиска и прекъсва хипофизната дръжка и достъпа на допамина до лактотрофите – нараства пролактиновата секреция.

3. **Функционална хиперпролактинемия** вследствие на медикаменти или други заболявания.

Алгоритъм за оценка на хиперпролактинемията

(1 µg/l Prl = 21.2 mIU/l)



Изследвания при съмнение за недостатъчност на преднохипофизни хормони. Хипопитуитаризъм

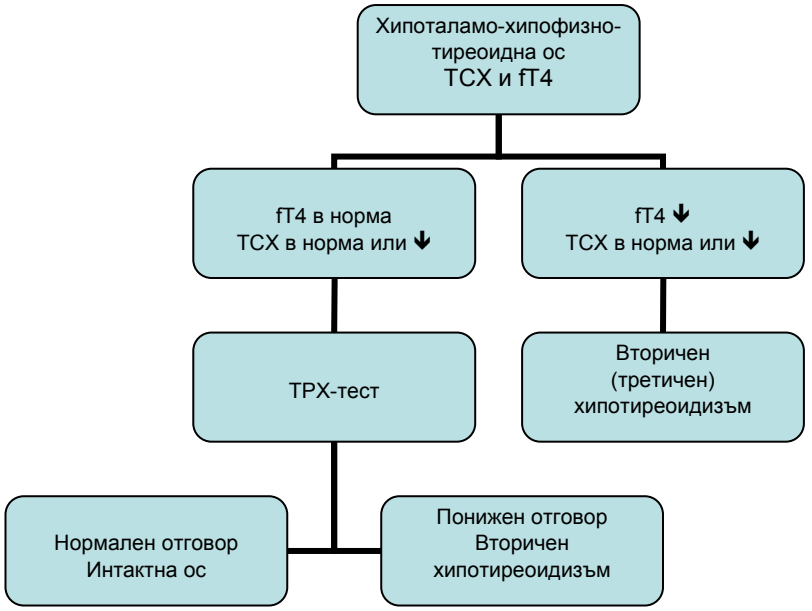
Резюме. *Заболяване в резултат на частична или пълна липса на един или няколко хипофизни хормона. Диагнозата се поставя в три стъпки:*

– *изследване на базални хормонални нива (на периферните хормони) – за изключване на клинично изразена недостатъчност;*

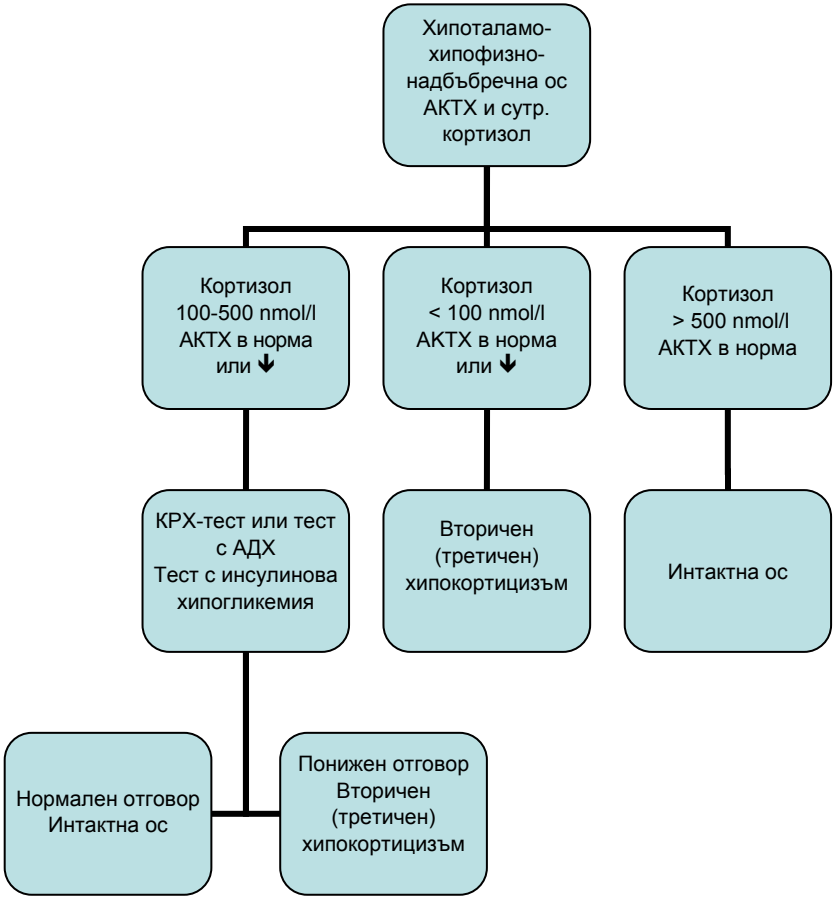
– *стимулационни тестове с изследване отговора на хипофизните хормони – за изключване или потвърждаване на латентен (частичен) или напреднал дефицит;*

– *разграничаване хипоталамусния или хипофизния произход на лезията чрез тестове за директна, селективна стимулация на хипофизните резерви с хипоталамусни освобождаващи хормони и/или тестове за индиректна стимулация на хипофизата чрез хипоталамуса (тест с инсулинова хипогликемия, с кломифен-цитрат и др.).*

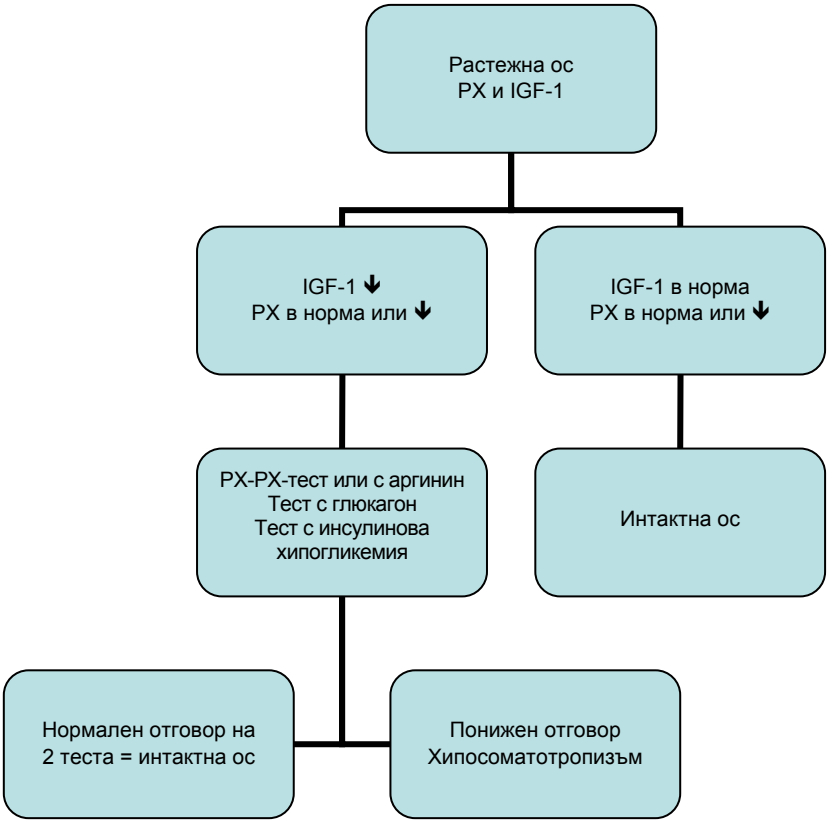
Алгоритъм за изследване на хипоталамо-хипофизно-тиреоидната ос при съмнение за вторичен (третичен) хипотиреоидизъм



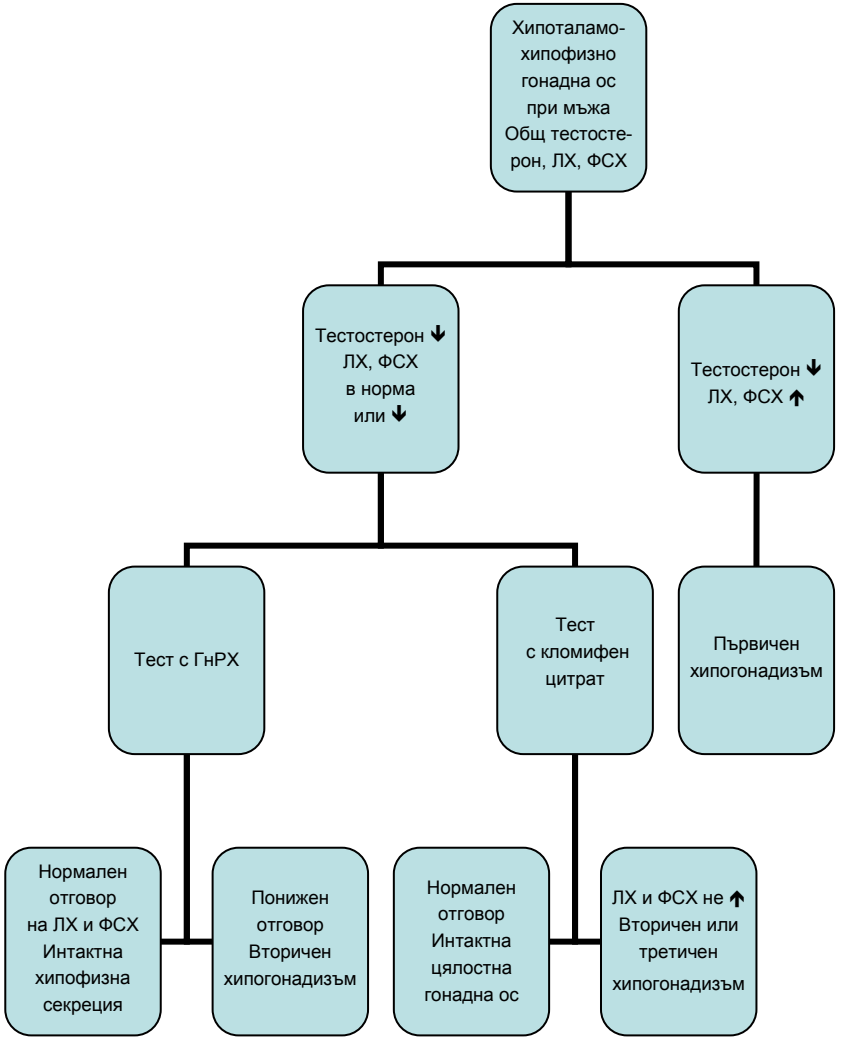
Алгоритъм за изследване на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос при съмнение за вторичен (третичен) хипокортицизъм



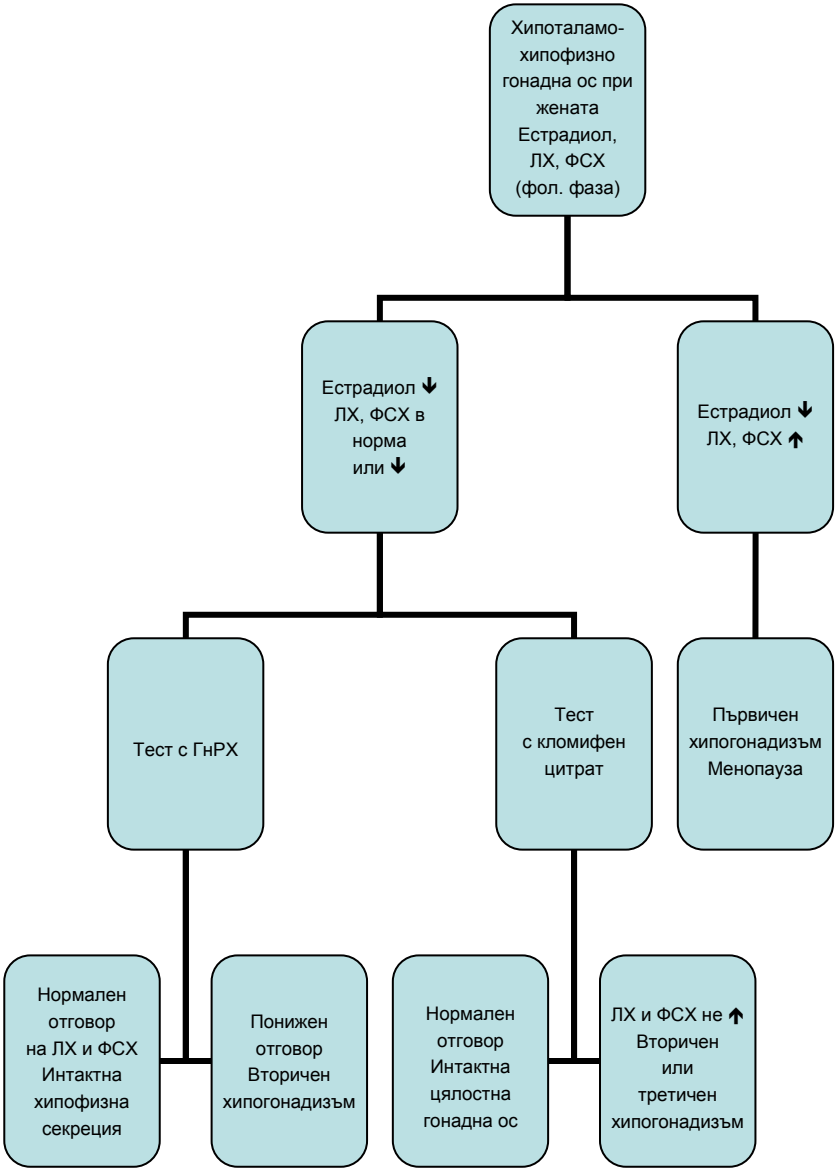
Алгоритъм за изследване на растежната ос при съмнение за хипосоматотропизъм



Алгоритъм за изследване на хипоталамо-хипофизно-гонадната ос при съмнение за хипогонадизъм при мъжа



Алгоритъм за изследване на хипоталамо-хипофизно-гонадната ос при съмнение за хипогонадизъм при жената



Изследване на базални аденохипофизни хормонални нива

Трябва да се измерват *както базалните нива на хипофизните хормони, така и на периферните хормони на таргетните органи*, тъй като първите могат да останат в нормални граници, въпреки ниските нива на таргетните хормони.

Необходимите базисни хормонални изследвания при съмнение за нарушена хипофизна функция са представени в табл. 5.

Таблица 5. Базисни хормонални изследвания при съмнение за нарушена хипофизна функция

Адренокортикална ос	**Сутрешен серумен кортизол (8-9.00 ч)**
Тиреоидна ос	Свободен Т4, евентуално ТСХ
Гонадна ос	Мъже: общ тестостерон (8-9.00 ч), ЛХ, ФСХ; жени: естрадиол, ЛХ, ФСХ, евентуално прогестерон (лутеална фаза)
Растежна ос	Инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1)
Пролактин	Сутрешен пролактин (8-9.00 ч)
Неврохипофиза	Плазмен и уринен осмолалитет

Измерването единствено на хипофизния хормон не доказва, че нивото е несъответно ниско и диагнозата може да се пропусне. *Поради близки до нормалните нива на тропните хормони, в редица случаи с гранични периферни хормони се налага провеждане на функционални тестове за оценка на хипофизните резерви (тестове с рилизинг-хормони)*

А. Диагноза на вторичния хипогонадизъм

При мъжа най-важните изследвания са орхидометрията, изготвянето на спермограма и измерването на серумните концентрации на тестостерона (евент. и свободна фракция), ЛХ и ФСХ. Нормалната спермограма изключва изявен хипогонадизъм. При вторичен и третичен хипогонадизъм са ниски базалните стойности на тестостерона, ФСХ и ЛХ, и е нормален отговорът на серумния тестостерон след тридневна стимулация с ЛХ (тест с човешки хорионгонадотропин, hHG). При *краткия тес*т с ЛХ се инжектират еднократно венозно 5000 UI hCG, а нивото на тестостерона се определя преди, и на 48-ия или 72-ия час. При *продължителните тестове* се инжектират по 1500 UI дневно през ден (до 7

дози) и се търси повишение на нивото на тестостерона в края на теста. При нормални ендокринни резерви на тестисите тестостеронът се повишава 1,5-2,5 пъти.

За разграничаване на вторичния от третичния хипогонадизъм при мъжете се провежда ***тест с ГнРХ*** (LHRH, Decapeptyl®) 100 mcg i.v. Липсата на поне двукратно повишение на трите хормона на 60-ата минута говори за хипофизна генеза на хипогонадизма, а наличието му – за хипоталамусна. При продължително отпадане на хипоталамусната стимулация на гонадната ос в хипофизата се развива инактивитетна атрофия и е възможно да липсва отговор към еднократно приложения ГнРХ. Тогава се прилага т.нар. хипофизен прайминг (включване) с пулсативно прилагане на ГнРХ с помощта на помпа на всеки 90 мин за срок от 36 часа (например с Lutrelef®) – у нас се прави много рядко !

Друга възможност за проверка на цялостната хипоталамо-хипофизно-гонадна ос при мъжете е ***тестът с Clomiphene citrate***. Приемат се средно 100 mg дневно в продължение на 7-10 дни. Изходно и в края се проследяват нивата на ЛХ, ФСХ и тестостерона. Липсата на поне двукратно повишение предполага нарушение, но не може да разгранични хипоталамусната от хипофизната причина. Това може да стане при комбиниране на данните с резултатите от теста с ГнРХ. *Ако и при двата теста липсва отговор на ЛХ и ФСХ, се касае за хипофизна генеза. Ако тестът с Clomiphene citrate не стимулира, но този с ГнРХ дава нормален отговор – причината е в хипоталамуса.*

При жените като стандарт за оценка на яйчниковата секреция се изследват:

- във фоликулна фаза – ЛХ, ФСХ и естрадиол,
- в лутеална фаза – само естрадиол и прогестерон.

Вторичният и третичният хипогонадизъм се характеризират с ниски нива на естрогените, прогестерона, ФСХ и ЛХ. Разграничаване на хипофизния от хипоталамусния хипогонадизъм е възможно посредством тест с ГнРХ или пък с кломифен-цитрат.

Тест с ГнРХ при жени (GnRH, LHRH)

Този тест се провежда за определяне функционалния капацитет на хипофизата. Той е безсмислен, ако базалните стойности на ФСХ и ЛХ са повишени (т.е. се подозира първична яйчникова недостатъчност). Сутрин на гладно се взема проба кръв за определяне на ЛХ и ФСХ (най-добре трикратна през 20 мин). Инжектират

се бавно венозно 100 μg LHRH и на 30-та, 45-а, 60-та и 90-та мин се вземат нови проби за измерване на ЛХ и ФСХ. Нормално ЛХ има по-ранен пик (около 30-та мин) и се увеличава над 2-3 пъти, докато ФСХ се увеличава > 1.5 пъти на 45-та мин.

При пременопаузални жени обичайно след стимулацията нивата на ЛХ надхвърлят 7 UI/l (методика IFMA), а на ФСХ – 5 UI/l. Продължителна хипоталамусна хипофункция обаче може да доведе до инактивитетна атрофия на хипофизата, която да се преодолее с продължителна стимулация (помпа с ГнРХ). Това е т.нар. хипофизен прайминг (включване) с пулсативно прилагане на ГнРХ на всеки 90 мин за срок от 36 часа.

Тест с Clomiphene citrate при жени

Препаратът Clomiphene citrate е селективен антиестроген, който стимулира обратната хипоталамо-хипофизна връзка и секрецията на LHRH, а оттам – на ЛХ и ФСХ. В условията на аменорея той се прилага 5 дни х 100 mg и се проследява отговорът на гонадотропините (ЛХ и ФСХ) на 5-ия и 10-ия ден от теста. Нормалният отговор изисква поне двукратно повишение на гонадотропините. Появата на менструално кървене около 20-ия ден от спирането на препарата доказва, че е настъпила овулация.

Тестът с кломифен цитрат се прилага *основно при съмнение за вторична и третична аменорея (т.е. хипоталамусна или хипофизна причина*). Нормалният отговор означава, че причината за аменореята е третична – най-често нарушен хипоталамусен цикличен генератор на секрецията на LHRH, а по-ниско лежащите структури са нормални. Липсата на отговор означава, че е налице сериозна хипоталамусна лезия или пък причина от по-ниските нива: тя се изключва посредством тест с LHRH (хипофизно ниво) и тест с гонадотропни хормони (ниво яйчник).

Б. Диагноза на хипосоматотропизма – виж „Изследване секрецията на РХ“

В. Диагноза на вторичния хипотиреоидизъм

Определят се свободен *Т4* и *ТСХ*. Вторичният хипотиреоидизъм се характеризира с ниски нива на fT4 и ТСХ. Нормалните нива на ТСХ не изключват вторичен хипотиреоидизъм. ТСХ не може да се ползва за преценка на адекватността на евентуално прилагана заместителна доза левотироксин, а само fT4.

За разпознаване на хипофизния произход на евентуален хипотиреоидизъм (доказан с ниски или ниско нормални нива на fT4) мо-

же да се проведе ***ТРХ-тест***. Прилагат се 100-500 μg ТРХ i.v. като болус (обичайно 200 μg) и се определят нивата на ТСХ изходно, между 20 и 30-а минута, и на 60-а минута. Нормалният отговор предполага пикови стойности на ТСХ между 3 и 20 UI/l. Липсата на поне двукратно повишение говори за вторичен хипотиреоидизъм с хипофизна генеза. У нас в момента липсва ТРХ, а диагностичната стойност на самия тест се поставя сериозно под въпрос (не може да предскаже бъдещо влошаване на хипотиреоидизма с хипофизна генеза). ТРХ-тестът е показан в следните ситуации:

– при *централен хипотиреоидизъм* – за отграничаване на хипофизна (липсва отговор) от хипоталамусна (има отговор) генеза; или за оценка степента на хипофизната увреда (проверка на функционалните резерви на тиреотрофите).

– за *диференциална диагноза на ТСХ-продуциращите аденоми (липсва отговор на ТСХ) от синдромите на резистентност* към тиреоидните хормони (налице е нормален или бурен отговор към ТРХ).

Прекалено бурният отговор на ТСХ към стимулацията с ТРХ (достигане на стойности > 25 IU/l) предполага запазена хипофизна секреция плюс възможно намаление на секрецията на периферните щитовидни хормони (първичен хипотиреоидизъм).

Г. Диагноза на вторичната надбъбречна недостатъчност

При съмнение за хипокортицизъм се определя дневният ритъм на серумния кортизол и АКТХ (в 8 и 23 ч), както и 24-часовата *уринна екскреция на свободен кортизол*. Уринната екскреция на свободен кортизол е нискочувствителен показател. Сутрешни нива на серумния кортизол под 250-300 nmol/l налагат понататъшно изясняване. Сутрешни нива под 100 nmol/l предполагат с висока вероятност наличие на хипокортицизъм, а такива над 550 nmol/l го изключват. *АКТХ-тестът* изключва първична, но не и вторична надбъбречна недостатъчност. При нормални или ниски стойности на кортизола и АКТХ задължително се провежда стимулационен *тест с инсулинова хипогликемия* (виж по-горе) или с освобождаващ хормон, *CRH.*

Комбиниран тест с рилизинг-хормони за стимулация на цялостната аденохипофизна хормонална секреция

Прилагат се интравенозно *последователно за около 20 секунди трите хипоталамусни хормона* – GHRH (1 μg/kg тегло),

CRH (1 μg/kg тегло) и GnRH (100 (100 μg). Изходно и на 30-а, 60-а, 90-а и 120-а минута се отчитат серумните нива на АКТХ, кортизол, ЛХ, ФСХ, РХ и пролактин. Нормалният отговор изисква *следните повишения спрямо регистрираните изходни нива*:

- РХ – > 5 пъти
- ЛХ – 2-3 пъти
- ФСХ – минимално повишение
- АКТХ – 2-4 пъти на 30-60 мин
- Серумен кортизол > 1000 nmol/l.

Изследване секрецията на антидиуретичен хормон. Безвкусен диабет

Резюме. *Като скрининг за безвкусен диабет се ползват данните за количество на 24-часовата диуреза, плазмен осмолалитет (или серумен натрий) и уринен осмолалитет (или специфично тегло). За доказване на безвкусния диабет се провежда тест с жадуване с проследяване на същите показатели. В края на теста за разграничаване на хипоталамусните от нефрогенните форми се прилага синтетичен АДХ и се проследява въздействието му върху плазмения и уринния осмолалитет.*

Алгоритъм за диагностициране на типа безвкусен диабет

1. Потвърждаване на голямото количество урина >3 литра/ден; ниско относително тегло (осмолалитет) на урината
2. Изключване на захарен диабет и бъбречна недостатъчност (осмотична диуреза), хиперкалиемия и хиперкалциемия
3. Проба с жадуване и проверка на отговора към вазопресин

Антидиуретичният хормон (АДХ) се синтезира в магноцелуларните неврони на предния хипоталамус и се транспортира по аксоните им до еминенция медиана и неврохипофизата, където се депонира. Секретираният АДХ се транспортира по кръвен път до дисталните и събирателните каналчета на бъбреците, където повишава водния пермеабилитет на клетките (засилва синтеза на водни каналчета, аквапорини). За реализирането на този ефект са необходими интактни бъбреци със запазена хемодинамика и кортико-папиларен градиент.

Посредством осморецепторни клетки, разположени в предния хипоталамус, организмът реагира на промени от 1% на ефективния плазмен осмолалитет с експоненциално изменение на секрецията на АДХ (фина настройка). При рязко (>10%) спадане на циркулиращия кръвен обем барорецепторите в големите съдове стимулират линейно секрецията на АДХ (груба настройка). *Осмотичният праг*, над който започва секрецията на АДХ, е 280 mosmol/kg. При спадане на осмолалитета под тази стойност секрецията на АДХ се потиска напълно, последвано от максимално разреждане на урината. При покачване на осмолалитета над 295 mosmol/kg концентрацията на АДХ нараства рязко и предизвиква максимална концентрация на урината (виж фиг. 4).

Чувството за жажда се определя от осморецептивни клетки, намиращи се основно в латералния хипоталамус. Осмотичният праг, над който чувството за жажда се осъзнава и става императивно, е 295 mosmol/kg. Основен усилвател на чувството за жажда е ангиотензин II, който се повишава при намаление на циркулиращия кръвен обем.

Секрецията на АДХ се стимулира от стрес, хипоксия, повръщане, никотин, морфин, бета-адренергични средства, барбитурати, метоклопрамид; и се потиска от алкохол, пиене на вода (дразнене на фаринкса от водата).

АДХ осъществява вазопресорен ефект посредством V1-рецептори (само при високи нефизиологични концентрации) и стимулира синтеза на водни каналчета (белтъци, наречени аквапорини) в епителa на дисталните и събирателните тубули посредством V2-рецептори и G-протеини. На ниво цялостен организъм действието на АДХ се уравновесява от предсърдния натриуретичен фактор (корекция и обратна връзка, независима от осмолалитета), а на ниво бъбречни тубули действието му се антагонизира от локално синтезираните простагландини. Регулацията на секрецията на АДХ и ангиотезин II е представена в схематичен вид на фиг. 4.

Плазменият осмолалитет може да бъде измерен директно или да бъде изчислен по формулата: плазмен осмолалитет (mosmol/kg) = 2 x (серумен натрий + серумен калий) + урея + глюкоза.

В практиката често се определя *ефективен плазмен осмолалитет*, който е равен на серумния натрий в mmol/l (mEq/l), умножен по две.

Полезно е и изчисляването на уринния *клирънс на свободната вода* – това е количеството вода, което се добавя или извлича от урината, която иначе би била изотонична. Клирънсът на свободната вода се изчислява по следната формула: Клирънс своб. H_2O = обем на урината x (1 – уринен осмолалитет/Плазмен осмолалитет).

По време на теста с жадуване при здрави лица клирънсът на свободната вода се негативира (т.е. се задържа вода в организма), докато при безвкусен диабет той остава трайно положителен (излъчва се повече вода – хипотонична урина).



Фиг. 4. Физиологична регулация на антидиурезата и чувството на жажда

Безвкусен (инсипиден) диабет (централен – липса на АДХ, и нефрогенен – резистентност към действието на АДХ)

Скрининг за безвкусен диабет (стъпка 1)

Насочваща е *анамнезата за многократни уринирания нощем* на фона на повишена диуреза *и прием на вода* (нормална диуреза до 3 л за 24 часа; до 1-2 уринирания нощем с напредване на възрастта).

Скрининговото изследване включва измерване на серумен натрий и уринен осмолалитет (или относително тегло на урината) сутрин след събуждане. Нормален серумен натрий и отн. тегло на урината > 1020 (осмолалитет > 800 mosmol/kg) отхвърлят категорично диагнозата. Ниско отн. тегло на урината (<1005) при нисък серумен натрий или такъв < 145 mEq/l подсказва ексцесивен прием на вода и насочва към психично заболяване (психогенна полидипсия). Истинският безвкусен диабет се характеризира с ниско отн. тегло на урината (< 1005) или осмолалитет (< 300 mosmol/kg) при повишен серумен натрий или такъв над 145 mEq/l. Днес психогенната полидипсия се среща по-често от истинския безвкусен диабет.

Директното измерване на плазмения АДХ (вазопресин) е затруднено заради ниските базални стойности на хормона (0,5-3,0 pmol/l) и краткия му полуживот. Пробите следва да се вземат в епруветки с EDTA и да се съхраняват и центрофугират при температура 4^{o} C. Прилагат се и коефициенти за изчисление на екстракционните загуби. АДХ може да се измери и в урината, но до момента това измерване не се е наложило като алтернатива на измерването в плазмата. Като допълнителен показател за секрецията на АДХ може да се измери копептин – сурогат на вазопресиновата секреция. Базално ниво на копептина > 20 pmol/l е характерно за нефрогенния инсипиден диабет (ИД), а < 2,6 pmol/l – за хипоталамусния.

Патогномоничен тест за безвкусен диабет (стъпка 2)

Тест с жадуване и приложение на АДХ

Физиологични основи:

Идеята е чрез увеличение на плазмения осмолалитет да се стимулира секрецията на **АДХ**, който да се определи или чрез

директно измерване на плазмените му нива или *индиректно - чрез неговото въздействие върху уринния осмолалитет и дебит*.

Методика на провеждане на теста с жадуване:

Тестът се провежда в две части – 1) жадуване и 2) приложение на АДХ. Пациентът не приема течности след 24.00 часа. Тестът започва от 6-7.00 ч сутринта. При тежка полиурия се жадува само през деня. Ежечасно или всеки 3 часа се мерят уринният и плазмен осмолалитет и телесното тегло. По-често в практиката се измерват количество на диурезата, серумен натрий и хематокрит (мярка за хемоконцентрацията) и относително тегло на урината (мярка за уринния осмолалитет). Ако две последователни проби урина се различават по осмолалитет с по-малко от 30 mosmol/kg (или < 0.001 при измерване на относително тегло) или пък телесното тегло спадне с над 3-5% спрямо изходното си ниво, се пристъпва към втората част на теста – интрамускулно приложение на вазопресин или интраназално – на дезмопресин (4-6 капки Adiuretin SD или впръсквания на Minirin spray или 2 таблетки от 0.1 mg). Отчитането на плазмения и уринния осмолалитет продължава още 2-3 часа.

Интерпретация на теста с жадуване:

При здравите лица с продължителността на жадуване намалява количеството на диурезата, повишава се относителното тегло на урината (норма > 1020), но не се променя плазменият осмолалитет. Здравият човек би могъл да жадува спокойно и 24 часа. Нежеланието за жадуване за повече от няколко часа (поради „ужасни усещания", „опасност от отравяне на организма" и др.) поставя на преден план въпросът за психичното състояние на пациента – и вероятното наличие на обсесивно-компулсивно разстройство и психогенна полидипсия.

Първата част на теста с жадуване отговаря на въпроса има ли въобще безвкусен диабет или не, а втората част диференцира хипоталамусния (запазено действие на АДХ при намалена секреция) от нефрогенния безвкусен диабет (намалено действие на АДХ върху тубулите). Интерпретацията на теста е представена в табл. 6.

Таблица 6. Интерпретация на теста с жадуване с приложение на АДХ

	Здрави лица	**Първична полидипсия**	**Централен безвкусен диабет**	**Нефрогенен безвкусен диабет**
Осмолалитет на урината в *края на жадуването*	3-4 х над плазмения осмолалитет	Нараства, макар и по-малко, отколкото при здрави**	Не се концентрира, ≤ плазмения осмолалитет	Не се концентрира, ≤ плазмения осмолалитет
Уринен осмолалитет *след приложение на АДХ*	Нараства незначително, ≤ 10%*	Нараства между 10 и 50%***	Нараства с над 50%	Не се концентрира, ≤ плазмения осмолалитет

*защото урината е максимално концентрирана по време на пробата с жадуване от собствения АДХ

**защото секрецията на АДХ е била потисната дълго време и е необходимо време за възстановяването ѝ

***защото при продължителната липса на АДХ е настъпила относителна нечувствителност към действието му (прибиране на рецепторите и т.н.)

Ако се измерва уринен осмолалитет, може да се ползва алгоритъм, показан в табл. 7.

Таблица 7. Алгоритъм за интерпретация на промените в осмолалитета на урината по време на теста с жадуване

	Уринен осмолалитет (Osm/kg)	
Диагноза	След пробата с жадуване	След приложения дезмопресин (АДХ)
Централен безвкусен диабет	< 300	< 800
Нефрогенен безвкусен диабет	< 300	< 300
Първична полидипсия	> 800	> 800
Частичен безвкусен диабет или полидипсия	300-800	< 800

Измерването на плазмения АДХ по време на пробата с жадуване подобрява чувствителността и специфичността на теста. При хипоталамусните форми той остава неадекватно нисък, докато при нефрогенните форми е неадекватно висок.

Допълнителни тестове за оценка секрецията и действието на АДХ

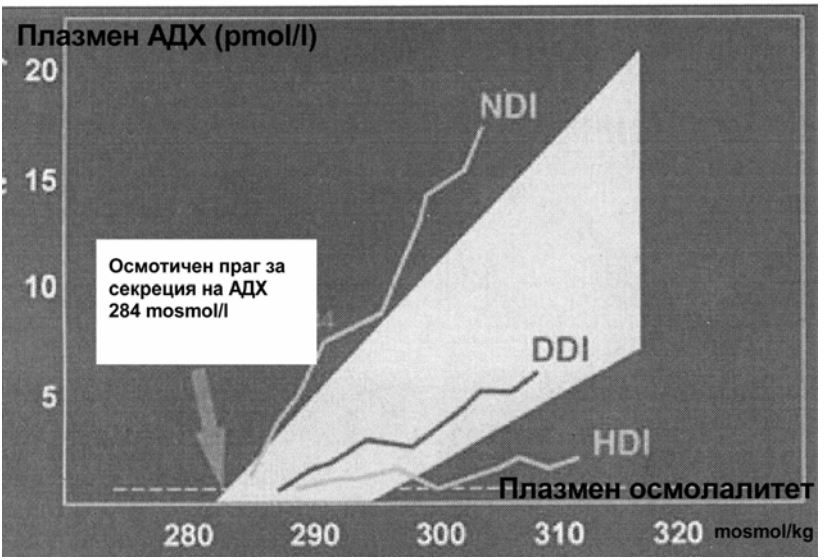
При невъзможност за провеждане на пробата с жадуване или нежелание от страна на пациента (при психогенна полидипсия), жадуването може да се имитира с *интравенозна инфузия на хипертоничен разтвор на натриев хлорид – проба на Картер-Робинс (Carter-Robbins)*. Сутрин на гладно се изпива еднократно голямо количество вода (20 ml/kg телесно тегло) за не повече от 60 минути, с което се цели пълно потискане секрецията на АДХ. Когато уринният дебит надхвърли 5 ml/min (или средно след 30 мин), в продължение на 2 часа се вливат средно 750 ml хипертоничен разтвор на натриев хлорид (2,5 или 5%), с което се стимулира максимално секрецията на АДХ. По време на теста се събира урина на 30 мин, а кръвни проби – изходно, на 15-а мин, 2-ри и 4-и час. Тестът може да завърши с инжектиране на аргинин-вазопресин.

При здрави след инфузията с хипертоничен солев разтвор плазменият и уринният осмолалитет се повишават. При безвкусен диабет диурезата и осмолалитетът не се променят, а клирънсът на свободната вода остава положителен. При хипоталамусния ИД приложението на АДХ коригира отклоненията, докато при нефрогенния – не.

Може да се измери плазмен АДХ и да се определи съотношението между секрецията на АДХ и плазмения осмолалитет. При хипоталамусен ИД нивото на АДХ остава трайно ниско, при дипсогенния съотношението е нормално, а при нефрогенния нивата на АДХ са твърде високи за съответния осмолалитет. Публикувана е номограма, с помощта на която да се интерпретира отговорът (фиг. 5). Тестът не може да се интерпретира, ако се появи значително гадене (стимулира се физиологично секрецията на АДХ).

Възможна алтернатива е *терапевтичен тест с дезмопресин* с мониториране на натрия и осмолалитета.

Секрецията на АДХ може да се стимулира и при т.нар. ***никотинова проба***. Стандартизираното ѝ провеждане изисква приложение на 1 mg никотинова база. Пробата може да се прилага в края на теста *на Картер-Робинс (Carter-Robbins)* и позволява да се провери функцията на хипоталамусните осморецептори. Когато те са увредени, никотиновата проба е нормална при липсваща реакция на осмотичния стимул. Никотиновата проба у нас не се прилага.



Фиг. 5. Крива на съотношението плазмен осмолалитет (mosmol/kg)/нива на АДХ (VP = vasopressin, pmol/l) при хипоталамусен безвкусен диабет (HDI), нефрогенен безвкусен диабет (NDI) и първична полидипсия = психогенен безвкусен диабет (DDI)

Терапевтичен тест с физиологични дози на аналога на АДХ дезмопресин в условията на свободен воден режим. Диагнозата се поставя ex juvantibus. Болният се лекува няколко дни с 2 до 4 капки (10-20 μg) дезмопресин дневно назално или перорално, разпределени на две приложения през 12 часа. Преди теста и ежедневно се проследяват внимателно плазменият и уринният осмолалитет (съответно серумният натрий и относителната маса на урината), количествата на изпитата вода и отделената урина, телесното тегло. При хипоталамусен ИД настъпва нормализиране на всички проследявани показатели без промяна на телесното тегло. При нефрогенен ИД няма динамика в наблюдаваните параметри. При дипсогенна форма на полидипсо-полиурия се нормализират жаждата, количеството на изпитата вода, диурезата и осмолалитетът (относителната маса) на урината. Теглото може леко да нарасне. Появява се лека хипоосмолемия (275-280 mosmol/kg) и лека хипонатриемия (130-135 mmol/l). Не се променя общото състояние на бол-

ния. При психогенната форма на полидипсоурия може да се развие тежка хипотонична хиперхидратация с хипоосмолемия и хипонатриемия поради задържане на част от изпитата вода. Тежко се нарушава общото състояние на болния.

При наследствените форми на ИД възрастта, фамилната анамнеза и *генетичните изследвания* със секвениране на ДНК помагат за уточняване на диагнозата.

След доказване на безвкусния диабет **третата стъпка налага диференциална диагноза на възможните причини.**

Неадекватна секреция на АДХ = SIADH (Syndrome of Inadequate ADH Secretion). Хипонатриемични синдроми

Синдромът на неадекватна секреция на АДХ (SIADH) протича с хипонатриемия и е само едно от състоянията, които влизат в съображение при диференциалната ѝ диагноза. Хипонатриемията представлява излишък на вода спрямо телесния натрий. Тя може да се съпровожда с еу-, хипо- или хиперволемия (табл. 8).

Критериите за поставяне на диагноза SIADH са представени в табл. 8.

В известен смисъл SIADH е диагноза на изключване – когато са нормални бъбречната, надбъбречната и щитовидната функция. В табл. 8 са показани и най-честите причини за SIADH, които налагат по-нататъшни изследвания.

Таблица 8. Диференциална диагноза на хипонатриемията в зависимост от циркулиращия плазмен обем и уринната екскреция на натрия

	Уринен натрий < 20 mmol/l	**Уринен натрий > 40 mmol/l**
Хиповолемия (сух език, учестен пулс, ↑ урея, ↓ ЦВН	Повръщане, диария, загуби през кожата	Диуретици, хипокортицизъм, синдром на мозъчна солева загуба, сол-губещ нефрит
Еуволемия	Хипотиреоидизъм, вливания на хипотонични разтвори	SIADH, лекарства, изолиран дефицит на глюкокортикоиди
Хиперволемия (отоци, асцит, белодробен застой, ↑ ЦВН)	Нефрозен синдром, чернодробна цироза, застойна сърдечна недостатъчност	Бъбречна недостатъчност, диуретици

Таблица 9. Критерии за поставяне на диагнозата SIADH

Основни критерии	**Допълнителни критерии**
1. *Ефективен осмолалитет на извънклетъчната течност < 275 mOsm/kg H_20* (плазмен хипосмолалитет)	6. *Понижена серумна урея < 3.6 mmol/l*
2. *Уринен осмолалитет > 100 mOsm/kg H_20* при запазена бъбречна функция (относителен уринен хиперосмолалитет)	
3. *Нормоволемия* (няма хиповолемия – тахикардия, ортостаза, сухота на кожата и лигавиците; няма хиперволемия – отоци, асцит)	7. *Липса на успех от лечението с изотоничен солеви разтвор*
4. *Повишена натриуреза* (> 40 mmol/l) при нормален внос на вода и соли	8. *Подобряване при ограничаване вноса на течности*
5. *Липса на причина* – хипотиреоидизъм, хипокортицизъм или прием на диуретици	9. *Високи плазмени нива на АДХ или копептин* (маркер за секреция на АДХ)

Таблица 10. Диференциална диагноза – причини, които могат да доведат до SIADH

Тумори	**Болести на ЦНС**	**Лекарства**
На белия дроб/плеврата Друг карцином – на простата, дуоденума, панкреаса или матката	Тумори, абсцеси, хематоми Възпалителни – енцефалит, менингит, МС Дегенеративни/демиелинизиращи, други	*Повишена секреция на АДХ* – никотин, фенотиазини, трициклични антидепресанти *С бъбречни ефекти* (потенцират АДХ) – нестероидни, окситоцин Други: екстази, карбамазепин и други
Белодробни болести	**Други**	
Инфекции (ТВС, пневмонии, емпием) Дихателна недостатъчност	СПИН Старческа атрофия Прекалени физически тренировки	

В клиничната практика на спешните отделения най-често се касае за белодробни инфекции, заболявания на ЦНС, прием на лекарства или наличен тумор. Важно е да се знае, че и хипоксията, и хиперкапнията повишават отделянето на АДХ.

От ендокринните заболявания на първо място следва да се изключи *кортизолов дефицит*. Диференциална диагноза се пра-

ви и със синдрома на **мозъчна солева загуба (Cerebral Salt Waisting Syndrome, CSW).** Синдромът на мозъчна солева загуба (Cerebral Salt Waisting Syndrome, CSW) протича с хипонатриемия и сходна със SIADH клинична картина, но основната отлика между двете състояния е, че той е хиповолемично състояние (при SIADH е налице еуволемия).

Препоръчвана литература

1. Ангелова-Гатева, П., Г. Дашев, М. Андреев и сътр. Диагностично-терапевтичен справочник по ендокринология. Изд. Зуница, София, 2000, 231 стр.
2. Боянов, М., В. Христов (ред.). Функционална диагностика в ендокринологията. Гама Едвъртайзинг, София, 2009, 191 стр.
3. Българско дружество по ендокринология. Методични указания по захарен диабет. София, 2013.
4. Захариева, С. Акромегалия. – Наука Ендокринология, 1, 2007, 2, 74-78.
5. Кирилов, Г., Б. Лозанов. Клинико-лабораторна стратегия за преценка на тиреоидния статус. – Ендокринология, 7, 2002, 3, 4-14.
6. Кирилов, Г. Хормонална и функционална диагностика на ендокринните заболявания. Парадигма, София, 2012, 361 стр.
7. Коев, Д. (ред.). Диагностика на ендокринните заболявания. Медицина и физкултура, София, 1988, 236 стр.
8. Коев, Д. (ред.). Клинична ендокринология, София, 1994, 450 стр.
9. Колебинов, Н. Функционално изследване на ендокринната система. – В: Функционална диагностика на вътрешните болести. Белоев, Й. (ред.), Медицина и физкултура, София 1989, 169-198.
10. Кръстев, З. (ред.). Вътрешна медицина, София, 2005, 461-526.
11. Лозанов, Б. Съвременни методи и подходи в тиреоидната диагностика. – Ендокринология, 4, 1999, 2, 49-58.
12. Лозанов, Б. (ред.). Ендокринология, София, 2000, изд. Тилиа, 1100 стр.
13. Робева, Р. Хипооваризъм. – Наука Ендокринология, 2, 2008, 1, 13-17.
14. Янева, М. Съвременни методи за скрининг за синдром на Кушинг – слюнчен кортизол в полунощ. – Наука Ендокринология, 1, 2007, 2, 79-82.
15. Camaco PM, Gharib H, Sizemore GW (eds.). Evidence-based endocrinology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA, 2007, 292 pg.
16. DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. (eds.). International textbook of Diabetes mellitus. 3rd edition. John Wiley and Sons Ltd., 2004, Chichester, Great Britain.
17. Gardner DG, Shoback D. (eds.) Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th edition, 2007, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 975.
18. Hall JE, Nieman LK (eds.). Handbook of diagnostic endocrinology. Humana Press, Totowa, NJ USA, 2003, 358 pg.

19. Jialal I, Winter WE, Chan DW (eds.). Handbook of diagnostic endocrinology. AACC Press, Washington, USA, 1999, 275 pg.
20. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. Harrison's principles of Internal medicine. McGraw-Hill, New York, USA, 2005, pg. 2067-2334.
21. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.). Williams Textbook of endocrinology, 11th edition. Saunders, 2007.
22. Melmed S. (ed.). The pituitary, 2nd edition; Blackwell Publishing, 2002, Massachusetts USA.
23. Schäffler A. (ed.), Bollheimer C, Büttner R, Girlich C. Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Springer Verlag, Heidelberg, 2009, 167.

В бр. 1/2017 г. на сп. Ендокринни заболявания очаквайте:

М. Боянов
Функционални изследвания на надбъбреците и ендокринния панкреас

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

(02) 952-23-93, (02) 952-16-45, (02) 952-05-09, (02) 952-59-20, http://www.mu-sofia.bg

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2017

Заглавие	**Периодич-ност**	**Годишен абонамент в лв.**
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	2	14
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	2	20
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

Талон за абонамент

Име ..... Презиме ..... Фамилия .....
Селище ..... Община .....
ул. ..... №..... вх..... ет..... ап.....
Моля да бъдем абонирани за списание .....
Стойността на абонамента за 2016 г. е преведен с пощенски запис №.....
от .....или по сметка **ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPBIBGSF, ЕИК 8313857370087.**

Заявител: Директор:

Гл. счетоводител:

(при лични заявки) *(при служебни заявки)*



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ

КОРЕКЦИЯ

И ФОРМАТИРАНЕ
НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО
И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ

Централна медицинска библиотека
1431 София , ул. “Св. Г. Софийски” № 1
тел./факс 952 23 93