

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Здравка Петрова Тодорова

**КЛИНИЧНА И ХОРМОНАЛНА ДИАГНОЗА
ПРИ МОМЧЕТА И ЮНОШИ С ГИНЕКОМАСТИЯ**

**Дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“**

Научен ръководител:

Доц. Елисавета Стефанова, дм

София, 2021 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение

II. Литературен обзор

1. Развитие на гърдите
2. Хормонална регулация на развитието на гърдите при женски и мъжки пол:
 - 2.1. Естрогени, РХ, IGF1, прогестерон и пролактин
 - 2.2. Андрогени и ароматизация
 - 2.3. Витамин Д
3. Хистологични промени. Класификация
4. Етиология и патофизиология
 - 4.1. Физиологична гинекомастия:
 - 4.1.1. Неонатален период
 - 4.1.2. Пубертет. Роля на лептина за развитието на пубертетна гинекомастия
 - 4.1.3. Сенилна възраст
 - 4.2 Патологична гинекомастия
 - 4.2.1. Повишени естрогени – тумори, не туморни причини за излишък на естрогени (нарушения в половото развитие, повишена ароматазна активност, роля на затлъстяването)
 - 4.2.2. Понижен тестостерон и андрогенна резистентност, наследствени дефекти в биосинтезата на андрогени, хиперпролактинемия
 - 4.2.3. Хиперпролактинемия
 - 4.2.4. Други заболявания
5. Медикаменти
6. Честота на гинекомастията
7. Гинекомастия и рак на гърдата при мъже
8. Клиничен подход
 - 8.1. Анамнеза
 - 8.2 Клинична оценка
 - 8.3. Лабораторни изследвания

- 8.4. Образна диагностика
- 9. Диференциална диагноза
- 10. Лечение
 - 10.1. Медикаментозно лечение
 - 10.2. Хирургично лечение
- 11. Прогноза

III. Цел и задачи

IV. Материал и методи

- 1. Материал
- 2. Методи
 - 2.1. Анамнестични данни
 - 2.2. Физикален преглед и антропометрични показатели
 - 2.3. Лабораторни методи
 - 2.4. Статистически методи

V. Резултати

- 1. Анализ на хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД момчета за 10-годишен период (2009–2018) – честота на гинекомастия сред тях и в какъв процент от случаите е асоциирана със затлъстяване
- 2. Етиология на Г при момчета и юноши в изследваната група
- 3. Изследване и анализ на момчетата и юношите с гинекомастия (хоспитализирани в периода 2009–2018) година по следните параметри:
 - 3.1. Едно-/двустранност на гърдите
 - 3.2. Възраст на поява на Г
 - 3.3. Давност на наличието ѝ и след каква продължителност на симптомите се търси лекарска помощ
 - 3.4. Наличие на симптоматична Г – болка/дискомфорт, промяна в надлежача кожа, наличие на секреция

- 3.5. Анамнеза за наследственост
- 3.6. Наличие на емоционален дискомфорт и довела ли е Г до промяна в навици на спорт и начин на обличане и сравнение с известни литературни данни
4. Изследване и анализ на момчета и юноши с ПГ по следните клинични параметри:
 - 4.1 Антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI и да се сравнят с контролна група момчета и юноши без Г на същата възраст и степен на пубертетно развитие
 - 4.2. Степен на пубертетно развитие по Танер
 - 4.3. Степен на Г
5. Изследване и сравнение с контролна група на хормонални нива при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие (хоспитализирани за периода 2014-2018 година):
 - 5.1. Т, E2, отношението E2/T, ниво на SHBG, да се изчисли нивото на свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекс на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI), отношението freeT/E2
 - 5.2. Гонадотропни хормони FSH и LH, и Prl
 - 5.3. Оценка на въглехидратна обмяна – ниво на кръвна глюкоза, базален и стимулиран при ОГТТ инсулин, индекс на инсулинова резистентност (Homeostasis model for assessment of Insulin resistance – HOMA-IR) и значението на тези показатели за развитието на ПГ
 - 5.4. Изследване на нивото на серумен лептин при пациенти с ПГ с различна степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост и с наднормено тегло и затлъстяване, анализ и сравнение с нивото му при контролна група.
6. Зависимост между:
 - 6.1. Степента на охраненост при момчетата с ПГ и половите хормони (Т, E2,

отношението T/E₂, нивото на SHBG, free T, bioavailable T, FAI, отношението freeT/E₂) и нивото на гонадотропните хормони (LH, FSH) през различните фази на пубертетно развитие.

6.2. Нивото на лептин при момчетата с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие и половите хормони (T, E₂, отношението T/E₂, нивото на SHBG, free T, bioavailable T, FAI, отношението freeT/E₂).

7. Проследяване на динамиката на промяна на серумното ниво на T, E₂, T/E, SHBG, free T, bioavailable T, FAI и freeT/E₂ при момчетата с Г в различните стадии на пубертетно развитие и сравнение с промените в контролните групи.

8. Сравнение между пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца) по следните показатели:

8.1. възраст на развитие на ПГ и давност

8.2. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS_h, T/P, SDS_{BMI}

8.3. хормонални показатели: T, E₂, T/E₂, SHBG, free T, bioavailable T, FAI, freeT/E₂, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ

9. Определяне на рискови фактори за развитие и за персистиране на ПГ.

VI. Обсъждане

VII. Изводи

VIII. Заключение

IX. Приноси

X. Публикации

XI. Използвана литература

Приложение

Анкетна карта относно психоемоционалното състояние на пациентите и влияние на Г върху начин на обличане и участие в спортни занимания

Използвани съкращения

Г	гинекомастия
Л	лептин
Е	естрогени
Е2	Естрадиол
МС	метаболически синдром
ПГ	пубертатна гинекомастия
РХ	растежен хормон
Т	Тестостерон
BMI	Body Mass Index (индекс на телесната маса)
COX2	Циклооксигеназа 2
DHT	Дихидротестостерон (Dihydrotestosterone)
ER	Естрогенови рецептори
FAI	Индекс на свободен андроген (free androgen index)
FSH	Фоликулостимулиращ хормон (Follicle stimulating hormone)
IGF-1	Инсулиноподобен растежен фактор 1
JAKs	Janus kinase family
LH	Лутеинизиращ хормон (Luteinizing hormone)
PGE2	Простагландин 2
Prog	Прогестерон
PR	Прогестеронови рецептори
Prl	Пролактин (Prolactin)
PSA	Простатен специфичен антиген
SHBG	Секс хормон свързващ глобулин (Sex hormone binding globulin)
STATs	сигналните предаватели и активатори на транскрипцията (Signal transducers and activators of transcription)
VDR	рецептор за витамин Д (vitamin D receptor)
25-D	25-хидрокси витамин Д
1,25D	1,25дихидрокси витамин Д

ВЪВЕДЕНИЕ

Гинекомастията сама по себе си не е заболяване, а е по скоро състояние или симптом, който може да бъде сигнал за подлежащо нарушение на баланса на хормоналната физиология, при което се наблюдава повишение на действието на естрогените отнесено към активността на андрогените на ниво паренхим на гърдите. През индивидуалното развитие на момчетата, юношите и мъжете са налице периоди, през които явлението се счита за физиологично. Съществуват обаче и голям брой заболявания включително и злокачествени, при които гинекомастията може да бъде ранен, понякога единствен симптом.

Независимо от етиологията на развитието на гърди в мъжкия пол, те причиняват тревожност, психосоциален дискомфорт и страх от развитие на карцином на гърдата, поради което пациентите търсят лекарска помощ и изискват диагностично уточняване. Поради значителното увеличение на честотата на затлъстяването в последните десетилетия се наблюдава увеличение на псевдогинекомастията. От друга страна повечето случаи, които достигат до хирургично лечение представляват смесени състояния с наличие едновременно на жлезист паренхим и мастна тъкан, което прави състоянието много по-често от считаното.

Въпреки множеството изследвания и наблюдения на пациенти с гинекомастия, все още липсват точни данни или са налице много големи различия и противоречия за честотата на физиологичната пубертетна гинекомастия и патологичната гинекомастия в детската и юношеската възраст. Също така съществуват редица въпроси относно причините за развитието ѝ през пубертета само при някои юноши, защо остава като персистираща пубертетна и след завършването му само при някои възрастни мъже, а при други претърпява обратно развитие. Във връзка със значително увеличената честота на затлъстяването възниква въпроса и за неговото влияние върху развитието на ПГ и персистирането ѝ.

Наличието на тези неизяснени въпроси относно причините за развитието и персистирането на гинекомастията налагат провеждане на нови проучвания с оглед по-добро разбиране на проблема.

I. ОБЗОР

Гинекомастията (Г) е доброкачествено уголемяване на гърдите при момчета и мъже, резултат от пролиферация на жлезния компонент на гърдите. Клинично гинекомастията се определя от присъствието на еластична или по-плътна маса, разпростираща се концентрично от зърното към периферията. Натрупването на мастна тъкан без жлезна пролиферация се означава с термина псевдогинекомастия.

Терминът произхожда от гръцките думи *gynē*- жена и *mastos*, означаваща гърда и е въведен от Гален^(129–200) през 2 век н.е. Той дефинира Г като неестествено увеличаване на мастната тъкан в гърдите при мъже. Въпреки, че Гален е бил наясно, че увеличението на жлезистата тъкан на гърдите при мъже е различно състояние, той не е считал това за гинекомастия.

1. Развитие на гърдите:

Развитието на гърдите при мъжкия пол е подобно на това при женския. При момчетата през пубертета настъпва сложно хормонално взаимодействие, чийто резултат е нарастване и съзряване на гърдите до тези на зрялата жена.

По време на бременността до 9 гестационна седмица на гръдната стена от базалните клетки на пекторалната област е оформена разпознаваема мамила. До края на третия месец сквамозният епител, който произхожда от епидермиса, програмиран в последствие да се превърне в ареола пролиферира в дуктуси, които се свързват със зърното на повърхността на кожата. Слепите краища на тези дуктуси се сливат, за да формират алвеолата през по-късните етапи на бременността. С постепенното намаляване на феталния пролактин, плацентарните естроген и прогестерон при раждането, гърдите на новороденото търпят обратно развитие до пубертета.⁽⁷⁸⁾

С терминът „телархе“ се означава нарастването на гърдите. Този процес включва растеж и делене на жлезните канали, от които се формират терминалните пъпки,

които първоначално са със задебелени краища, а в последствие се формират алвеолите. Приблизително дузина алвеоларни пъпки са струпани около 1 терминален дуктус, като по този начин формират тип 1 лобули. Тип 1 лобули съзряват до тип 2 и тип 3 лобули, наречни дуктули. Броят на алвеоларните пъпки се увеличава до 50 от тип 2 и 80 от тип 3 лобули. Целият процес на диференциация отнема години след началото на пубертета и ако не настъпи бременност крайният етап може и да не бъде достигнат.⁽¹⁹⁷⁾

2. Хормонална регулация на развитието на гърдите при женски и мъжки пол

Началото, напредването и завършека на развитието на млечните жлези е резултат от координираната дейност на хормоните на хипофизната жлеза и яйчниците, както и на локални медиатори.

2.1. Естрогени, PR, IGF1, прогестерон и пролактин

Естрогените (E) и прогестеронът (Progesterone, Prog) стимулират нормалното развитие на гърдите при жените. Естрогените, действайки чрез своите рецептори (ER), стимулират дукталната епителна хиперплазия, нарастването на дължина на дуктусите, както и тяхното разклоняване, пролиферацията на перидукталните фиброblastи и повишават васкуларизацията. Прогестеронът, също действайки чрез своите рецептори (PR), осигурява развитието на алвеолите.⁽⁷⁸⁾ Различната роля на хормоните е доказана чрез експерименти при мишки, при които са отстранени естрогеновите рецептори. При тези мишки се е наблюдавало силно потискане на дукталното развитие, докато при мишки с отстранени прогестеронови рецептори е имало значително дуктално развитие, но не се е наблюдавала алвеоларна диференциация⁽¹⁴⁵⁾.

Въпреки че E и Prog са от изключителна важност за растежа на гърдите те са неефективни при липса на хормоните от предния дял на хипофизата.⁽¹⁵⁹⁾ Тоест, нито E сами по себе си, нито E и Prog могат да подържат развитието на млеч-

ните, а най-вече през лутеалната фаза, когато Prog достига нива от 10–20 ng/ml (31–62 nmol/l), а E са два или три пъти по-ниски отколкото във фоликуларната фаза.⁽¹⁹⁷⁾ Освен това имунохистохимични изследвания на ER и PR са доказали, че в най-високо пролифериращите клетки, намерени изключително само в тип 1 лобули са се съдържали и най-висок процент рецептори.

Така както E, Prog, IGF1 и PX синергично осигуряват развитието на жлезистия паренхим на гърдите при женския пол, така те имат роля за развитието му и при момчетата и мъжете. При Г и карцинома на гърдата при мъже е установено имунохистохимично присъствието на естрогенови, прогестеронови и рецептори за андрогени (AR). Експресия на ER, PR и AR е била наблюдавана при 100% (30/30) от случаите с Г. Като се имат предвид тези данни и факта, че при мишки с отстранен PR липсва развитие на алвеоли в тъканта на млечните жлези, а при липса на ER не се наблюдава дуктален растеж и развитие и като имаме предвид E и Prog повишат секрецията на PX, съответно на това и на IGF1, както локално така и на системно ниво и комплексното им действие обуславя развитието на жлезист паренхим, можем да обобщим, че и при момчета и мъже чрез своите рецептори в млечната жлеза и по описаното по горе взаимодействие E и Prog. могат да стимулира развитието на жлезиста тъкан и да доведат до развитие на Г.^(93, 145)

Пролактинът (Prolactin, Prl) е друг хормон от предния дял на хипофизата, участващ в развитието на гърдите. Пролактинът не се секретира само от хипофизната жлеза, но може да бъде произвеждан и локално от нормалните епителни клетки на млечната жлеза, както и в туморите на гърдите. Той не притежава самостоятелен ефект нито при физиологичното развитие на гърди при момичета, нито при развитието на Г. Prl има подготвителна и допълваща роля и може да стимулира пролиферацията на епителните клетки само в присъствието на E и повишава лобуло-алвеоларната диференциация само в присъствието на Prog. Има съобщения от лонгитудинални проучвания, при които е наблюдавано покачване на серумното

ниво на пролактин непосредствено преди развитието на пубертетна Г и последващото му спадане. Забавяне в намалението на серумното му ниво също е било обвързано с персистиране на ПГ.⁽¹³⁵⁾

Установени са били и рецептори за ЛХ и β -ЧХГ, както в млечните жлези при мъже, така и при жени. Тяхната функция остава все още неопределена.⁽³⁷⁾

2.2. Андрогени и ароматизация

Андрогените сами по себе си, нямат отношение към развитието на жлезистия паренхим на гърдите. Те обаче подлежат на процеса ароматизация, който ги превръща в естрогени и по-този начин нивото им би могло да окаже влияние.

Секрецията на тестостерон (Т) от тестисите се регулира от лутеинизиращия хормон (Luteinising hormone, LH). Т от своя страна чрез действието си върху чувствителността на аденохипофизата към действието на гонадотропин рилийзинг хормона, регулира секрецията на LH и фоликулостимулиращия хормон (Follicle stimulating hormone, FSH). При здрави мъже тестисите ежедневно секретират около 6 mg Т и само 6–10 μ g/дневно Е2 и 2,5 μ g/дневно Е1. Това представлява около 15% от Е2 и 5% от Е1, които циркулират в плазмата. Повечето от циркулиращите в плазмата естрогени се образуват в следствие на екстрагландуларна ароматизация на андрогените.

Естрогеновите ефекти върху гърдите могат да бъдат резултат, както от нивото на циркулиращия естрадиол, така и от локално произведените естрогени. Ароматазата P 450 катализира превръщането на C19 стероидите – андростендион, тестостерон, 16- α хидроксиандростендион в естрон, естрадиол-17 и естриол. Ензимът ароматаза е най-силно представен в клетките на мускулната, мастната тъкан и в кожата. Повишение на естрогеновата концентрация при момчета, юноши и мъже може да настъпи по два механизма - изобилие от субстрати или повишена ензимна активност. Наднормената естрогеновата концентрация може от своя страна да инду-

цира каскадата на развитието на гърдите както при мъже, така и при жени. Пример за такъв случай са пълните форми на синдромите на андрогенна нечувствителност при генетични мъже (XY), при които ексцесивната ароматизация на андрогените в естрогени води до развитие не само на Г, но и фенотипно женски черти. Установено е също, че биологичния ефект на увеличената експресия на ароматазния ензим при мъжки и женски мишки, с променен по различни механизми ароматазния ген, е повишена пролиферация на млечно-жлезната тъкан. При женски индивиди повишената експресия на ароматазата индуцира хиперпластични и диспластични промени в жлезната тъкан. Свръхекспресията на ароматазата при мъжки индивиди предизвиква повишен растеж на жлезната тъкан и хистологични промени подобни на гинекомастия, повишена експресия на естрогенови и прогестеронови рецептори и повишение на някои растежни фактори като TGF- β и β -FGF.

По този механизъм, въпреки че андрогените сами по себе си не притежават способността да стимулират развитието на млечните жлези директно, те могат да го предизвикат, ако се ароматизират до естрогени. Това е налице в случаите на андрогенен излишък или при пациенти с повишена ароматазна активност.

2.3. Витамин Д

Установено е, че удължаването и разклоняването на дуктусите в млечните жлези по време на пубертета при момичета подлежи на влияние и от нивата на вит. Д.^(166, 248) Когато е изложена на физиологични дози 25-хидрокси витамин Д (25D), нормалната тъкан на млечната жлеза синтезира 1,25 дихидрокси витамин Д (1,25D), чрез действието на ензима 1 α хидроксилаза (CYP27B1).⁽¹¹⁵⁾ 1,25 D чрез рецептора за витамин Д (VDR), който се експресира в клетки на млечната жлеза, инхибира естроген свързаната дуктална пролиферация и разклонение и модулира диференциацията и апоптозата на епителните клетки.^(114, 166) В началото на пубертета по време на пролиферативната фаза на млечните жлези се наблюдава силно изразена експе-

сия на VDR. Когато фазата на жлезиста пролиферация е към своя край се регистрира значително намаляване на броя на експресирания рецептори.⁽²³⁴⁾ При загуба на VDR в епителните клетки и адипоцитите на млечната жлеза се наблюдава ускорена дуктална пролиферация, разклоняване и повишен брой на терминални пъпки по време на пубертета.⁽¹¹¹⁾ Подобни хистологични промени се наблюдават и при развитието на гинекомастия.⁽⁵⁰⁾ От друга страна е известно, че основен регулатор на развитието на жлезния паренхим на гърдата е естрогенът. Установено е, че 1,25 D и естрогените взаимно повлияват сигналните си пътища на нивото на млечната жлеза. Естрогените модулират активността на CYP27B1, а витамин Д инхибира стимулиращите растежа ефекти на естрогените, чрез регулация на експресията на техните рецептори.^(211, 215, 234)

В допълнение е установено, че простагландин E2 (PGE2) образуван от циклооксигеназа 2 (COX2) – ензим, който също се експресира в млечната жлеза е пролиферативен агент.⁽⁴²⁾ От своя страна VDR има негативен регулиращ ефект върху експресията на COX2 и при опити с мишки, на които е отстранен VDR се наблюдава свръхекспресия на COX2, дуктална епителна хиперплазия и преждевременно развитие на млечни жлези.^(177, 220) PGE2 освен това има и стимулаторен ефект върху ароматазата. Irahara et al. са демонстрирали, че експресията на ароматаза и COX2 са по-високи във флоридната фаза на гинекомастията отколкото във фиброзната ѝ фаза и са предположили, че нивото на COX2 повишава ароматазната експресия.⁽¹⁰⁹⁾ Ето защо би могло да се предположи, че дефицит на вит. Д може да има влияние върху развитието на гинекомастия по няколко възможни механизма. А именно липса на инхибиращ ефект спрямо влиянието на естрогените върху жлезата, потенциране на пролиферативните ефекти на PGE2 и на експресията на ароматазата на локално ниво. Подобна хипотеза са имали Kızılkın et al., които са провели изследване на серумното ниво на 25-хидрокси витамин Д при 50 момчета с ПГ и 54 съответни по възраст и антропометрични показатели здрави контроли.

Те не са установили статистически значимо по-ниско серумно ниво на вит. Д при момчетата с Г и са предположили, че по-вероятно нарушена регулация на сигналните пътища на вит. Д на тъканно ниво биха могли да имат влияние върху развитието на Г отколкото серумното му ниво.⁽¹²²⁾

3. Хистологични промени при Г. Класификация

Хистологични изследвания показват, че жлезистата трансформация на тъканта при Г е идентична независимо от етиологичната причина, въпреки че степента на пролиферация зависи от интензивността и продължителността на стимулацията. В ранните си флуоридни фази хистологично Г се манифестира с дуктална епителна хиперплазия, увеличение на стромалната и перидуктална съединителна тъкан, данни за перидуктален възпалителен инфилтрат и интензивен оток и фибробластна пролиферация на стромата. Това съвместно нарастване на жлезистите и стромалните елементи води до равномерно разпределение на всеки от тях в увеличените гърди. Често се наблюдава значително повишение в клетъчния брой отнесено към базалната мембрана. При скорошно изследване е установен постоянен трислоен строеж на дуктусите при Г, който включва миоепителни клетки, междинни – (положителни за експресия на хормонални рецептори) и вътрешнолуменни (отрицателни за хормонални рецептори) клетъчни слоеве⁽¹²⁶⁾. Рехавата съединителна тъкан, която равномерно очертава дуктусите е добре представена само в ранните фази. Фибробластите, които са разположени там са относително големи, но без белези на атипизъм и без струпване, предимно в близост до базалната мембрана на дуктусите. Тези промени се наблюдават обичайно в първите 6 месеца от развитието на гърдите и често са съпроводени от чувствителност и болка.⁽²⁰⁾ Периода между 6 и 12 месец е фазата на преход. В по-късните фиброзни фази (след 12-месечна даваност) има изразена стромална фиброза, относително малко фибробласти, слабо повишение в броя на дуктусите, които са дилатирани, но без пролиферация на епитела и без възпали-

телна реакция. Рехавостта на перидукталната фиброзна тъкан, която характеризира флоридната фаза, липсва в този стадий на Г. Съответно болка и чувствителност в тази фаза не се наблюдават. Ето защо ако се обмисля медикаментозно лечение, то би било най-ефикасно в ранната пролиферативна фаза преди жлезистата тъкан да бъде заместена от хиалинизирана и фиброзира строма.⁽¹⁸⁾

В зависимост от еластичността на кожата, обема, наличието на инфрамамарна гънка, птозата на мамилата и отношението на комплекса мамила-ареола спрямо инфрамамарната гънка са предложени няколко възможни морфологични класификации⁽¹⁸¹⁾. Те обичайно включват 4 степени с нарастваща тежест от I до IV от обикновена ареоларна протрузия до гърди отговарящи на 5-та степен по класификацията на Танер.

Една от първите предложени класификации е тази на Simon et al.

В таблица 1 са обобщени най-често използваните класификации:

Табл. 1 Най-често използвани класификации за Г според размера

Barros, Cordova (18,48)	Ratham (181)	Simon (205)	Rohrich (187)
I. Увеличен диаметър и протрузия ограничена до ареоларния диаметър	Увеличени гърди с еластична кожа без гънка	I степен: малко уголемяване без излишък от кожа	Минимална хипертрофия (<250г) без птоза
II. Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е над инфрамамарната гънка	Увеличени гърди с еластична кожа и наличие на инфрамамарна гънка	IIa степен: умерено увеличаване без кожен излишък	Умерена хипертрофия (250–500 г) без птоза
III. Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е на същата височина или на не повече от 1 см под инфрамамарната гънка; Може да се вкл. Г с туберозна форма	Гърди с птоза и нееластична кожа	IIb степен умерено увеличаване с минимален кожен излишък	Тежка хипертрофия (>500 г) с птоза I степен
IV. Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е повече от 1 см под инфрамамарната гънка		III степен изразено увеличаване с излишък от кожа, което наподобява птозата на гърдите при жени.	Тежка хипертрофич с птоза II или III степен

Широко използвана е класификацията на Cordova и Moschella, която е базирана на оценка на отношението на комплекса мамила-ареола и наличието на инфрамамарна гънка и дава възможност за изработване на алгоритъм за хирургично поведение.



4. Етиология и патофизиология

Естрогените силно стимулират, а андрогените слабо подтискат растежа на жлезистата тъкан на гърдите.⁽⁵⁶⁾ Приема се, че в основата на развитието на Г стои променен баланс, на ниво тъкани на гърдите, между нивото и ефекта на естрогените и андрогените в следствие на абсолютно повишение на нивото на Е, абсолютно или относително намаление на нивото на андрогените, променена бионаличност на Е или андрогените, нарушения в андрогенните рецептори или повишена чувствителност на жлезната тъкан на гърдите към Е.^(20, 22, 38, 51, 112, 179)

4.1. Физиологична гинекомастия

4.1.1. Неонатален период

Развитието на гърдите при мъжкия пол, може да се наблюдава нормално през три етапа от живота. Първият е след раждането и се среща както при момичета, така и при момчета. Причинява се от високите нива на Е₂ и Prog, образувани в майчиния

организъм по време на бременността, които стимулират жлезната тъкан на новороденото. Това увеличение на гърдите може да персистира до няколко седмици след раждането и дори да е налице лека секреция. Шестдесет до 90% от новородените имат преходно уголемяване на гърдичките.^(1, 197)

4.1.2. Пубертет

Пубертетът маркира втория период от живота, през който Г може да е физиологична. Пубертетната гинекомастия (ПГ) според различни автори и проучвания е с честота варираща от 4 до 69%.^(32, 130) ПГ най-често се развива около 15 месеца след увеличението на обема на тестисите, което е първият белег на пубертетно развитие при момчетата.^(38, 168) Според други изследвания обикновено началото е около 10–12-годишна възраст, с пик на честотата сред 13–14-годишните (или 3–4-та степен на пубертетно развитие по Танер). Общоприето е схващането, че това пубертетно явление претърпява физиологично обратно развитие за 12 до 36 месеца. След 17-годишна възраст тази Г се счита за необичайна и персистираща ПГ според някои изследвания се наблюдава в под 10% на тази възраст.^(20, 146) Zosi et al. са оценили прогресията на ПГ за период от 5 години. Момчетата са били разделени на 3 групи: група А е включвала 15 момчета с увеличение на размера на гърдите до 6 см (лека степен), група Б – 5 момчета с размер 6–11 см (умерена степен) и група В – 5 момчета с размер на гърдите над 11 см (високостепенна Г). Проследяването е показало, че леката Г е претърпяла пълно обратно развитие при всички пациенти, умерената само при 20% след 3-годишна давност, а високостепенната обикновено персистира и е наложила хирургично лечение при 40% от пациентите.⁽²⁵⁰⁾ Според лични наблюдения на De Sanctis регресия на Г след 3-годишен период се наблюдава при 84%, 47% и 20% съответно при лека, умерена и високостепенна.⁽²⁰⁸⁾

Обичайно ПГ е двустранна, но може да се появи и едностранно.

Когато се касае за физиологична ПГ в повечето случаи не може да се установи конкретна причина за развитието ѝ. Съществуват множество хипотези за механи-

змите, по които може да се развие Г през пубертета без да има единно становище по въпроса. Счита се, че в основата ѝ стои нарушен баланс на тъканно ниво в отношението естрогени–андрогени.

Преходът от предпубертетно развитие до постпубертетното състояние физиологично е съпроводено от 30-кратно повишение на серумното ниво на Т и само 3-кратно покачване на нивото на естрогените.⁽²³⁾ В ранната фаза на пубертета хипофизата синтезира гонадотропини, за да стимулира тестикуларната продукция на тестостерон главно през нощта. За разлика от тях естрогените се повишават през целия ден и релативен дисбаланс между нивата на Т и естрогени в даден етап от пубертетното развитие би могъл да доведе до развитие на ПГ. Moore и сътрудниците му са изследвали плазмените нива на 8 хормона по време на пубертета при момчета с и без Г. Те са установили, че по време на пубертета отношенията между δ 4-androstendione и dehydroepiandrosteron – sulfate към естрон и естрадиол са били сигнификантно по-ниски в групата с Г в сравнение с контролите. Обратно на това отношението Т/Е и Е2, както и нивата на Prog и Prl в двете групи са били еднакви. Поради надбъбречно коровият произход на δ 4-androstendione и dehydroepiandrosteron – sulfate е било предположено, че или намалената им секреция от страна на надбъбречната жлеза или повишеното им превръщане в естрогени на локално тъканно ниво води до преходната Г на юношеството⁽¹⁶³⁾. Факт е обаче, че голям брой проучвания не са установили промяна в серумните нива на андрогените и естрогените.^(2, 23, 132, 135, 146)

От друга страна трябва да се има предвид, че е възможно краткотрайно повишение на нивото на серумните естрогени непосредствено преди развитието на ПГ да не е било регистрирано при изследваните от различни научни колективи на момчета и юноши с налична развита се вече Г. Lee et al. са регистрирали такова покачване на серумния Е2 в началото на жлезистата хиперплазия на гърдите, без покачване на серумния Т и съответно повишение на отношението Е2/Т.⁽¹³⁵⁾

В случаите на ПГ не би следвало да се открие подлежаща едокринопатия, а в

повечето случаи и в нивата на половите стероиди. Ето защо някои автори допускат, че причината за развитието ѝ при определени момчета е повишена чувствителност към естрогените на тъканно ниво. Група от учени от Турция провежат изследване за търсене на връзка между генни полиморфизми при алфа и бета ER и развитието на Г. Те установяват, че в изследваната група от 107 юноши с Г има сигнификантно по-високо тегло, SDS за тегло, BMI и естрадиоловото ниво, при статистически значимо по-нисък LH в сравнение с контролната група, както и намират позитивна връзка между експресията на определен генен полиморфизъм за естрогеновият бета рецептор и развитието на Г – GA и AA генотиповете в ER beta rs 4986938 полиморфизъм се оказват с по-висока честота на експресия в групата с Г.⁽⁷²⁾

В търсене на промени в хормоналните показатели група през 2014 учени от Дания провеждат проучване при момчета в пубертетна възраст. Групата от пациенти се състои от 501 здрави момчета. Mieritz et al. намират обща честота на ПГ 23%, най-висока в групата с 4-та степен пубертетно развитие. При изследване на хормоналните показатели те намират значително по-високо ниво на IGF-1 и FSH при момчетата с ПГ, в сравнение със здравите контроли, но не установяват зависимост между развитието на гърди и степента на охораненост, нивата на половите хормони, отношението E2/T, свободния тестостерон, LH или пролактин. Авторите са направили извод, че вероятно в съгласие с установените в жлезистата тъкан на гърдите рецептори за PX и IGF1, които имат синергична роля с E2 по отношение на жлезната пролиферация, в хода на пубертетния растежен скок при покачване на PX и IGF1 последните имат влияние и върху паренхима на гърдите при някои момчета и обуславят развитието на ПГ.⁽¹⁶⁰⁾ Сходен резултат получават и при лонгитудинално проучване за период от 8 години при 106 здрави момчета от Дания. Авторите установяват честота на ПГ 49% (52 момчета), като 27 от тях са били с интермитетна Г (такава, която изчева за известен период от време след като е била установена и може да се появи отново) и намират по-ранна пикова скорост на растеж в групата с

ПГ в сравнение с контролите, както и по-високи нива на IGF1, FSH, E2, T, свободен T, отношението FSH/inhibin B и по-нисък антимюлеров хормон.⁽¹⁶²⁾ В допълнение те доказват експресията на ER- α , ER- β , IGF1 – R и AR при ПГ.

При друго проучване при 61 юноши с Г и 65 здрави контроли е изследвана връзката между ПГ и нивото на SHBG, индекса на свободен андроген (free androgen index, FAI) и половите стероиди, както и простатния специфичен антиген (PSA). В изследваната група се е оказало, че нивото на свободен тестостерон и FAI са сигнификантно по-ниски от контролната група. В допълнение в контролната група с напредване на пубертета серумното ниво на SHBG е спадало, а на FAI се е покачвало сигнификантно с напредване на половото развитие. Важен резултат от това изследване е, че високото ниво на свободен андроген има протективен ефект по отношение на развитието на гърди при юношите. Учените са заключили, че липсата на очакваното физиологично спадане на SHBG с напредване на пубертета не се наблюдава при момчетата с Г, съответно липсва покачване на серумното ниво на свободен тестостерон и FAI и има отношение към етиопатогенезата на ПГ. В това изследване учените са установили и, че повишението на индекса на телесна маса (BMI) също повишава риска от развитие на Г.⁽¹¹⁸⁾

Проф. Куманов пък установява положителна корелация между ПГ и наличието на варикоцеле и предполага, че то може да води до прогресивно намаляване на тестикларно производство на T и по този механизъм да води до развитие на ПГ.⁽¹³⁰⁾

При друго проучване е установена повишена ароматазна активност в кожните фибробласти при момчета с гинекомастия.⁽³⁵⁾

От така изложените проучвания и изследвания става ясно, че има множество данни, които намират различни отклонения в хормоналните нива при момчета с ПГ в сравнение с такива без развитие на гърди. Повечето от тези резултати са получени при единствени изследвания и само някои от тях имат потвърждение. При една част от тези наблюдения върху момчетата с ПГ се съобщава по-висока честота на

състоянието при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване, както и по-високостепенна Г при индивиди с наднормено представена подкожна мастна тъкан. Ето защо естествено възниква въпроса за ролята на затлъстяването и секретираните от мастната тъкан активни вещества за развитието на ПГ.

Роля на лептина за развитието на пубертетна гинекомастия

В търсене на причини за нарастващата епидемия от затлъстяване през 1994 г. бе клониран човешкият и миши гени за лептин (L), ob (lep) ген.⁽²⁴⁶⁾ Две години по-късно бе открит протеина, който те кодират. Човешкият lep ген са намира на 7q31.3 и кодира молекулата на адипокинът – Лептин (от гръцки leptos –слаб), който първоначално се превежда като протеинова молекула състояща се от 167 аминокиселинни остатъка. В amino края си тя притежава секреторен сигнал от 21 аминокиселини. Тази сигнална последователност е функционална и осигурява образуването на микрозоми, след което се отстранява и в циркулацията L може да бъде намерен като 16 kDa протеин от 146 аминокиселини. Той се секретира главно от бялата (или още наричана жълта) мастна тъкан. Това е най-широко представената мастна тъкан в човешкия организъм. Тя може да бъде установена както в подкожието, така и като висцерална и е известно, че подкожната мастна тъкан експресира в по-голямо количество L в сравнение с висцералната. Бялата мастна тъкан е функционално и хистологично различна от кафявата, която изпълнява главно функция по отношение на термогенезата⁽²¹⁶⁾. По-късно бе установено, че и други тъкани като плацента, яйчници, скелетна мускулатура, стомах,^(16, 102, 210, 233) епителни клетки от млечната жлеза⁽²⁰⁷⁾ притежават способността да експресират молекули на L. Количеството на lep mRNA в бялата мастна тъкан и концентрацията на циркулиращия L са правопропорционално зависими от степента на охраненост и е установена високостепенна корелация между BMI и циркулиращия L.⁽⁴⁷⁾ Рецепторите за L (ObR) спадат към клас I цитокинови рецептори и действат посредством цитоплазмените тирозин кинази от Janus kinase family (JAKs) и сигналните предаватели и активатори на транскрипци-

ята (signal transducers and activators of transcription, STATs). Активирането на рецептора за Л може също така посредством JAKs да активира инсулин рецепторния субстрат (insulin receptor substrate, IRS1) и митоген активираната протеинкиназа (mitogen activated protein kinase, MAPK).⁽¹⁰³⁾

Преди всичко молекулата на Л представлява сигнал към централната нервна система (ЦНС) относно енергетичните запаси на организма.⁽⁷¹⁾ Той контролира количеството на мастната тъкан и телесното тегло, като намалява апетита и увеличава термогенезата.⁽²⁴⁶⁾ Рецептори за Л също така са установени и в множество периферни тъкани като черен дроб, сърце, бъбреци, бели дробове, тънко черво, тестиси и яйчници, слезка, панкреас, надбъбречни жлези и мастна тъкан.^(44, 54, 102, 117)

Съществуват 6 изоформи на лептиновия рецептор образувани в резултат на алтернативен сплайсинг LepRa-LepRf. Екстрацелуларния домейн на 5 от рецепторите LepRa-LepRd и LepRf е еднакъв. LepRe е разтворим рецептор и контролира нивото на циркулиращия Л.⁽¹⁰⁵⁾ LepRb е рецепторът, който се експресира главно в хипоталамуса, притежава дълъг интрацелуларен домейн и активира JAKs, STATs и MAPK пътищата на предаване на сигнала.⁽²⁷⁾ Другите изоформи се характеризират с къс интрацелуларен домейн, намират се предимно в периферните тъкани, имат намалена рецепторна активност и активират предимно MAPK пътя, който има отношение на процесите на клетъчна пролиферация.⁽¹⁰⁸⁾

До настоящия момент освен основната роля в регулацията на енергийния метаболизъм, са установени и множество периферни ефекти по отношение на инсулиновата секреция и чувствителност, глюкозната хомеостаза, хематопоезата, ангиогенезата, както и съществена роля по отношение на репродуктивните способности и гонадната функция. Рецептори за Л са установени и в предния дял на хипофизната жлеза и гонадите⁽¹¹⁰⁾ както и в нормални епителни и малигнени клетки на млечната жлеза. Оказало се е, че лептинът е необходим за нормалното ѝ развитие, но е и фактор в туморогенезата.⁽⁸⁹⁾

Лептинът оказва както централно, така и периферно действие по отношение на гонадната функция. Днес е известно, че Л е абсолютно необходим при това в определено количество за развитието на пубертетните белези. Той увеличава честотата на пулсатилната секреция на GnRH и във физиологична концентрация има пермисивен ефект върху централните механизми, които регулират гонадотропната секреция.⁽¹⁶⁴⁾ Една от характерните клинични характеристики при пълна липса на Л в случаите с дефект в гена или при лептинова резистентност при дефектен рецепто-рен ген е липсата на пубертет и развитие на вторични полови белези вкл. и на гърди при индивидите от женски пол. Когато, обаче е в наднормено високи концентрации, като тези наблюдавани при затлъстяване, Л има инхибиторен ефект върху гонадната функция.

Скоро след откриването на молекулата изследвания са показали много изразен полов диморфизъм в серумните концентрации на Л както при слаби, така и при хора с наднормено представена мастна тъкан. Мъжете имат много по-ниски серумни нива в сравнение с пременопаузални и менопаузални жени, дори когато лептиновите нива са коригирани спрямо различно представената при жените мастна тъкан.⁽¹⁹⁰⁾ При изследване при възрастни лекувани и нелекувани мъже с тестостеронов дефицит и контролна група от здрави мъже с нормална тестостеронова секреция Behre et al. установяват нормални серумни нива на Л при здравите и лекуваните мъже и повишен Л при мъжете с тестикуларна дисфункция и нисък тестостерон. Авторите са заключили, че приложението на тестостероново лечение води до спадане на нивото на Л до нормалните за здрави мъже нива и е налице обратно пропорционална зависимост между нивата на тестостерон и серумното ниво на Л.⁽¹⁹⁾ Спорни и разнопосочни са данните по отношение на детската и предпубертетната възраст. Според някои автори в предпубертетния период липсват разлики в нивото на Л при момчета и момичета^(29, 45), но други са докладвали значителни полови различия в нивото на Л при предпубертетни деца⁽²³¹⁾. Пубертета обаче със сигурност е периода, през кой-

то настъпват значителни промени в серумните му нива като в края му при полово зрелите индиви вече са налице споменатите по горе разлики. При свое изследване Demerath et al. при момичета намират по-високи нива на Л преди пубертета, по време на пубертета и трикратно повишени нива на лептин в края на пубертета в сравнение с предпубертетните. При момчета те отчитат липса на разлика в серумните му нива преди, по време и след приключване на половото съзряване. При полово зрелите момичета нивото на лептин е значително по-високо в сравнение с нивото му при полово зрелите момчета дори и след корекция на Л ниво спрямо мастната тъкан на момичетата. И при двата пола авторите намират силно положителна корелация между нивата на Л и ВМІ и общата мастна тъкан по време на пубертета и след приключването му и също положителна връзка, но с тенденция да е по-слаба предпубертетно. При момичета корелация с възрастта и нивото на Е2 е положителна и въпреки, че общото количество мастна тъкан обяснява основно нивото на Л, то Е2 макар и малка, има сигнификантна роля. При момчета връзката на тестостерона с Л ниво е отрицателна. Т също има собствен сигнификантен негативен ефект върху нивото на лептин. Авторите изчисляват, че в сравнение с големия ефект на количеството мастна тъкан половите хормони средно допринасят за около 10% от Л ниво.⁽⁵⁸⁾ При друго изследване при момчета е установен пик на лептиновата секреция непосредствено преди началото на пубертетното развитие и покачването на Т⁽¹⁵⁵⁾, положителна тенденция до G2 пубертетно развитие, след което постепенно намаляване на нивото му до предпубертетното с покачване нивото на Т.^(29, 88)

Взаимодействието на лептина с половите хормони е сложно и двупосочно. Молекулата на Л притежава способността да повишава активността на CYP 19 ароматазата в стромалните клетки на мастната тъкан^(143, 237), в лутеинизирани гранулозни клетки на яйчниците, в жлезистата тъкан на гърдите, като по този механизъм води до повишено образуване на естрогени. В допълнение Л повишава и активацията на ER alpha⁽⁴¹⁾, а от своя страна естрогените повишават синтезата на mRNA и молекулата на

лептин в мастната тъкан⁽¹⁴⁸⁾. В допълнение в nucleus arcuatus в хипоталамуса, молекулита на лептина и естрадиола повлияват едни и същи рецептори и сигнални пътища и естрадиола потенцира лептин индуцираната фосфорилация на STAT3 пътя.⁽²⁴⁾

Освен положителна връзка между нивото на Л и това на Е е регистрирана и обратна корелация с нивото на андрогени. Wabitsch намира, че Т подтиска mRNA на Л и лептиновата секреция от мастната тъка⁽²³¹⁾ и ниските нива на Т при хипогонадни мъже или подтискането на тестостероновата синтеза по медицински показания води до увеличение на нивата на Л. Налице е обаче и обратната зависимост. При високостепенно затлъстяване и високо ниво на Л, той има подтискащ ефект върху нивото на Т. Редукцията му води до промяна в концентрацията на Т. Проучване от 2001 година е оценило възможната асоциация между промени в нивата на Л (в следствие намаляване на теглото) и промените в нивата на половите хормони. Преди и след редукцията на тегло са били изследвани ниво на Л, инсулин, Е2, Т и е установена положителна корелация между теглото и ВМІ и серумните концентрации на лептин, инсулин и Е2 и отрицателна връзка между серумната концентрация на общия Т и процента мастна тъкан, обиколката на талията и инсулиновото ниво. След загуба на тегло е отчетен спад в нивото на Л и промяна в концентрацията на Т.⁽²¹³⁾ Освен това е било установено, че много високи концентрации на Л (100–1000 ng/ml) притежават способността да подтискат експресията на ензима 17- α хидроксилаза ин витро и по този начин повлияват негативно и продукцията на адренални андрогени.⁽⁹²⁾

Както вече бе споменато молекулата на Л се експресира в редица периферни тъкани включително и в жлезистата тъкан на гърдите, като там са намерени и рецептори за Л.

Въз основа на тези данни за връзка между нивата на циркулиращия Л и нивата на половите хормони при момчета, на връзката му с повишената ароматазна активност в клетките от стромата на мастната тъкан и тъканта на гърдите и на наличието на рецептори за Л в епителните клетки на гърдите, би могло да се предположи, че Л

е част от контрола върху пролиферацията на паренхима на млечните жлези и заедно с други фактори би могъл да участва в развитието на ПГ.

При проспективно проучване на Dunder et al. са сравнени серумните нива на Л при 20 момчета с ПГ и контролна група, неразличаваща се от изследваната по следните параметри: **1.** Възраст; **2.** BMI; **3.** Средна обиколка на лява предмишница; **4.** Дебелина на кожната гънка над трицепса на лявата предмишница. Те не установяват значителна разлика в следните хормонални параметри: FSH, LH, T, свободен T, E2, Prl, β -HCG, Androstendion, DHEA-s. Установяват, обаче значимо повишение на серумните нива на Л при изследваната група в сравнение с контролата. Авторите не успяват да намерят връзка между серумните нива на Л и изследваните хормони. В заключение Dunder et al. са предположили, че наличието на повишени серумни нива на Л при момчета с ПГ биха могли да показват, че Л може да бъде част от патогенезата на ПГ. Ролята му най-вероятно е в повишението на естрогените или на съотношението естрогени / андрогени по три механизма:

- чрез стимулиращия ефект на Л върху ароматазната активност, както в мастната, така и в жлезистата тъкан на гърдите или
- чрез директен стимулиращ растежа ефект на Л върху епителните клетки на гърдите или
- чрез функционална активация на ER в гърдите.⁽⁶⁵⁾

През 2014 година е проведено изследване и по отношение на определени полиморфизми в гените за Л и лептиновият рецептор и връзката им с развитието на Г при юноши. Резултатите не са показали отношение на изследвания rs7799039 лептинов полиморфизъм, но са демонстрирали, че варианти G на генен полиморфизъм rs1137101 биха могли да бъдат рисков фактор за развитие на Г при юноши, а варианти GA и AA могат да имат протективен ефект.⁽⁷²⁾

Роля на химични вещества, които нарушават функциите на ендокринната система

В последните две десетилетия в медицинската литература се обръща все повече внимание на химични вещества от заобикалящата ни среда, които притежават способността да влияят на ендокринната система и да променят функциите ѝ.⁽²⁴⁹⁾ Изследвания за ролята им са направени и във връзка с развитието на ПГ. Durmaz et al. провеждат изследване, в което оценяват ефекта на група вещества, които притежават антиандрогенен и естрогеноподобен ефект, а именно фталатите. Те са група индустриални химически вещества, които се влагат в множество продукти – строителни материали, мебели, облекло, козметика, медицински изделия, детски играчки, медикаменти, опаковки, автомобили, почистващи вещества и много други. Експозиция на фталати може да се получи чрез директен контакт или индиректно, чрез преминаването им в продукт, който има контакт с тях или от общата контаминация на заобикалящата ни среда. В проучването са били изследвани 40 юноши с Г и 21 здрави контроли. Изследването е показало статистически значимо повишение в експозицията на фталати в изследваната група в сравнение с контролата, както и че 1 g/ml повишение на нивото на един от най-използваните фталати увеличава риска от жлезиста пролиферация на гърдите почти три пъти. Въпреки значително повишената експозиция в групата с Г, не са били установени нарушения в пубертетното развитие, тестикуларните размери и нивата на хормоните.⁽⁶⁶⁾

Влияние на ПГ върху психоемоционалното състояние на юношите

Пубертетната гинекомастия възниква в етап от развитието, в който се оформя половата идентичност и самоувереността. Ето защо възприятието за собственото тяло има много голямо значение. Появата на орган, който представлява типичен вторичен полов белег при жените може да има много силно изразен отрицателен ефект. Kiliç et al. намерили емоционален дискомфорт при 24,6% от момчетата с Г, насочени за изследвания.⁽¹¹⁸⁾ Едно от малкото психологически проучвания по тази

тема са показали повишени нива на тревожност, депресия и фобия от социални контакти.⁽¹²¹⁾ Проучване е проведено и за оценка на възприятието на тялото и ролята на пола при юноши с ПГ. Резултатите са показали, че възприятието за тялото е нарушено при момчета с Г предимно по отношение на развитието на гърди и след получаване на подробна информация за естеството на състоянието и принципно добрата му прогноза е имало подобрене в показателите на оценка. Също така е установено, че липсват нарушения по отношение на възприятията за идентичността на пола.⁽⁷⁴⁾ Като цяло Г създава психологически дискомфорт на юношите и в много случаи е причина те да ограничават социалните си контакти, да предпочитат широки дрехи и да избягват спортни дейности.

4.1.3. Сенилна гинекомастия

Третият възрастов период, през който Г се среща често е след 60 години при мъже. Честотата ѝ е между 24 и 65%. Сенилната Г се дължи на комбинация от няколко фактора. От една страна е налице повишена ароматазна активност, често дължаща се на повишеното количество мастна тъкан при възрастните, но и на възрастово обусловената повишена активност на цитохром P19.⁽²²⁾ Към тях може да се добави и лек хипогонадизъм, развиващ се с напредване на възрастта. Допълнителни фактори са употребата на някои медикаменти, които променят отношението андрогени/естрогени и повишаването на нивото на SHBG с напредване на възрастта. Тъй като SHBG свързва Е с по-малък афинитет отколкото Т съотношението бионаличен естроген/бионаличен андроген може да се повиши.

4.2 Патологична гинекомастия

В посочените по-горе възрастови периоди Г може да бъде приета за физиологична при условие, че са изключени възможни патологични причини. Пролиферацията на жлезист паренхим при индивиди от мъжки пол във всеки един друг етап от индивидуалния живот, обаче може да се дължи на патологична причина и би

следвало да се опита да бъде етиологично уточнена. Когато се отнася до детската възраст особено внимание трябва да се обърне на предпубертетната Г, която като цяло е рядка и винаги се счита за патологична. Тя се характеризира с развитието на гърди при момчета на възраст под 9 години без други вторични полови белези.

Причините за развитие на патологична гинекомастия могат да бъдат разделени на няколко основни групи:

4.2.1. Повишени естрогени

Тъй като развитието на гърдите е аналогично при мъже и при жени, хормоните, които имат ефект върху жлезната тъкан при жени могат да причинят Г при мъже. Тестисите секретират само 6–10 mg естрадиол и 2,5 mg естрон дневно. Това съставлява само малка част от циркулиращите естрогени (15% от естрадиола и 5% от естрона). Останалите Е при мъжете произхождат от извънтестикуларната ароматизация на Т и андростендиона в Е₂ и естрон⁽¹⁵⁷⁾. Нормалното съотношение при образуването на тестостерона към естрогените е 100:1. В циркулацията обаче нормалното съотношение Т/Е е приблизително 300:1. Следователно всяка причина за излишък на естрогени – от прекомерна продукция до периферна ароматизация на андрогени може да отключи каскадата на развитието на млечните жлези.

4.2.1.1. Тумори

Тестикуларните и адреналните тумори могат да доведат до повишени нива на естрогените в кръвта по няколко начина:

- свръхпродукция на естрогени
- свръхпродукция на андрогени и периферна ароматизация
- чрез ектопична секреция на гонадотропини, които стимулират иначе нормалните Лайдигови клетки.

Туморите, предизвикващи свръхпродукция на естрогени, представляват необичайна, но важна причина за естрогенен излишък: тумори от Лайдиговите клетки, от Сертолиевите клетки, гранулозо-клетъчни тумори и адренални тумори.

Интерстициалните клетъчни тумори или туморите от Лайдиговите клетки съставляват 1 до 3% от всички тестикуларни тумори. Обикновено се появяват при мъже на възраст от 20 до 50 години. До 25% от случаите, обаче се появяват предпубертетно като са описани при дете на 2 години и възрастен на 82 г.⁽¹⁰⁰⁾. Туморите с произход от Лайдиговите клетки по-често са едностранни.⁽³³⁾ Белезите, с които се проявяват при предпубертетните случаи са изосексуален ранен пубертет, бърз растеж и изпреварваща костна възраст в комбинация с повишени серумни нива на Т и 17-КС в урината. При възрастни повишени нива на Е към които се прибавя и палпируема тестикуларна маса и Г предполага тестикуларен тумор. Симптомите могат да предшества появата на палпируем тумор особено при хиперплазия на Лайдиговите клетки. При някои пациенти е възможно да се наблюдава равитие на Г, въпреки нормалните серумни нива на Е2 и Т. При тях е налице локално превръщане в паренхима на гърдите на андростендиона в естрон и локално повишение на естрогените без промяна в серумното им ниво. Въпреки, че в повечето случаи туморите с произход от Лайдиговите клетки са доброкачествени, те могат да бъдат и малигнени (до 10%) и да метастазират в белите дробове, черния дроб и ретроперитонеалните лимфни възли^(86,183). Това обичайно се наблюдава при възрастни. Г при тумор от Лайдиговите клетки по правило се наблюдава при доброкачествените варианти, докато малигнените тумори често се представят с повишени нива на естрогени и 17-кетостероиди без наличие на Г.⁽⁸⁵⁾ При пациенти с Г и повишени естрадиолови нива е възможно да се наблюдава супресия на ЛН и атрофия на контралатералния тестис.⁽²⁰¹⁾

Туморите от Сертолиевите клетки са много редки и съставляват по-малко от 1% от всички тестикуларни тумори. Те възникват във всички възрасти, като 1/3 от тях се диагностицират при пациенти под 13 години. В предпубертетна възраст те представляват не повече от 2% от тестикуларните маси. Обикновено в детска възраст тези тумори не водят до поява на ендокринни нарушения. Най-честата им

клинична презентация е неболезнена едностранна скротална формация. Когато обаче са част от клиничната картина на синдрома на Peutz-Jeghers или комплекса на Carney те по-често са дифузни и двустранни. Шестдесет процента от случаите се касае за спорадичен тумор, а при останалите около 40% са част от синдромите с риск от развитие на множествени неоплазми – Peutz-Jeghers и Carney⁽⁹⁴⁾. Повечето са доброкачествени, но до 10–17% са злокачествени, предимно при възрастни пациенти (средна възраст на злокачествените карциноми с произход от Сертолиевите клетки е 39 години). Белезите на малигненост са висок митотичен индекс, размер повече от 4 см, сигнификантна атипичност на ядрото, туморна некроза и съдова и/или лимфна инвазия.^(96, 127) Гинекомастията е рядък симптом на тестикуларните тумори и е описана при не повече от 5% от всички тестикуларни тумори, като 1/3 от туморите с произход от Сертолиевите клетки се проявяват и с glandularна пролиферация на жезите. Неопластичните Сертолиеви клетки притежават повишена ароматазна активност, която при здрави индивиди се наблюдава в Лайдиговите клетки през пубертета и при възрастни мъже.

Гранулозо-клетъчните тумори възникват изключително рядко в тестисите. Те също биха могли да произвеждат Е в голямо количество. В литературата са докладвани само 11 случая, като половината от тях са развили Г.

Герминативно-клетъчните тумори са най-честите тумори при мъже на възраст между 15 и 35 години. Разделят се на такива с произход от семенните каналчета и на други субтипове включващи ембрионалните тумори, yolk-sack туморите (с произход от жълтъчното мехурче), хориокарциномите и тератомите. Повишените стойности на α -FP и β -HCG служат като маркери при някои от тези тумори. В резултат на повишения β -HCG, който действа като LH и стимулира LH-рецепторите на Лайдиговите клетки е повишена продукцията на тестикуларен естроген, който на свой ред може да доведе до развитие на Г. Друг механизъм, по който тези тумори водят до развитие на Г е чрез повишена продукция на андростендион и Т и периферната

им ароматизация. Въпреки, че като цяло герминативно-клетъчните тумори възникват в тестисите, те могат също така да имат екстрагонаден произход, по-специално в медиастинума и в черния дроб. Тези екстрагонадни герминативно-клетъчни тумори също притежават способността да синтезират β -HCG.

Терапевтичното въвеждане на β -HCG особено във високи дози има подобен ефект.

Някои неоплазми, при които има свръхпродукция на естрогени има също така и ароматазна свръхактивност. Синдромът на Peutz-Jeghers е рядко (1:8 300-240 000) автосомно доминантно заболяване, с непълно унаследяване, характеризиращо се с кожно-лигавични пигментни петна, гастро-интестинална полипоза и хормонално активни тумори. Синдромът се индуцира от мутации в STK11 гена на 19p13.3, който кодира протеина на чернодробна киназа B1 (Liver Kinase B1, LKB1). Инактивиращи мутации на STK11/LKB1 инхибират аднозинмонофосфат активираната протеин киназа, чиято основна роля е да инхибира протеин наречен mammalian target of rapamycin (mTOR). mTOR е регулаторен протеин на клетъчната пролиферация и дефектите в гена STK11 при синдрома на Peutz-Jeghers се проявяват в нарушена регулация на mTOR и риск от поява на тумори.⁽²⁴⁵⁾ Клиничната картина има много голяма вариабилност. При някои пациенти се проявява с коремна болка, кръв в изпражненията, пролапс или инвагинация на полип, до 90% имат лигавични или кожни пигментни петна, при някои деца първи симптом може да бъде Г.^(63, 106) Риска от развитие на тумори на гастроинтестиналният тракт и извън него (на гърдата и тестисите) е многократно повишен при пациенти с този синдром. Изследване е показало, че възрастта на проява на тестикуларни тумори при момчета с Peutz-Jeghers синдром е от 3 до 20 години (средно 9 години) и те винаги са с произход от Сертолиевите клетки.^(90, 224)

Освен хормонално активен Сертолиево-клетъчен карцином на тестисите, причина за развитие на Г при синдрома може да бъде и генерализирано повишена ароматаз-

на активност. Повишените нива на естрогени се проявяват клинично с гинекомастия (може и предпубертетно)⁽¹⁴⁴⁾, бърз растеж и изпреварваща костна възраст.^(46, 101, 241)

Феминизиращите Сертолиево-клетъчни тумори с повишена ароматазна активност, могат също да бъдат наблюдавани и като част от комплекса на Carney, автономно доминантно заболяване, характеризиращо се със сърдечни миксоми, кожна пигментация, адrenalни нодули и хиперкортизолизъм.

Други тумори, освен тези с произход от половата връв, като фиброламеларен хепатоцелуларен карцином също проявяват повишена ароматазна активност като могат да причинят тежка Г⁽⁴⁾.

Феминизиращите надбъбречно корови тумори, са малигнени тумори, които могат да секретират или естрогени или много големи количества андрогени като дехидроепиандростендион, ДНЕА-s и андростендион, които могат да бъдат ароматизирани периферно до естрогени.⁽²⁴⁴⁾ Пиковата им честота е при млади и на средна възраст мъже. Адrenalните тумори в детска възраст са редки (0,04% от туморите при деца). Те трябва да се подозират при всяко дете с несъответни или преждевременни белези на вирилизация или феминизация, особено ако са придружени от белези на хиперкортизолизъм и Г. Клинични данни за преждевременно развитие на вторични полови белези като нарастване на пениса, пубисно и аксиларно окосмяване могат да бъдат наблюдавани при деца с Г и адrenalни тумори.⁽⁹⁸⁾ Успешното лечение на тези тумори обичайно води до обратно развитие на Г. В случаи на нерезектабилни тумори със секреция на Е може да се опита блокада с тамоксифен или ралоксифен.⁽¹³⁶⁾

Табл. 2 Видове тумори свързани с развитие на гинекомастия

Вид тумор	Секретиран хормон	Повишена ароматазна активност
1. Тумори от Лайдиговите клетки	Тестостерон	
2. Сертолиево-клетъчни тумори	Естрогени	+ при Peutz-Jegher syndrome Carney complex
3. Герминативно-клетъчни тумори	Естрогени+ β -HCG	
4. Гранулозо-клетъчни тумори	Естрогени	
5. Надбъбречно корови тумори	DHEA, DHEA-s, андростендион, които в периферията се превръщат в естрогени	

4.2.1.2. Не туморни причини за излишък на естрогени

Нарушения в половото развитие

Индивиди с нарушения в половото развитие, като например наличие едновременно на яйчник и тестис или гонада със смесена хистология (овотестис) могат да развият Г. Състоянието може да бъде разделено на 4 категории:

1. Двустранна – когато анатомично е налична тестикуларна и яйчникова тъкан (овотестис) двустранно;
2. Едностранна – с овотестис от едната страна и нормална гонада (тестис или яйчник) контралатерално.
3. Латерална – от едната страна гонадата е яйчник от другата –тестис
4. Неопределена – когато клинично е налично състоянието, но мястото и вида на гонадната тъкан е несигурно.⁽²²⁵⁾

Високостепенна Г се наблюдава през пубертета в до 75% от индивидите с полови нарушения. Гонадната секреция на естрогени стои в основата на тази Г при фенотипни мъже с различна степен на феминизация.⁽⁷⁾

Повишена ароматазна активност

Ензимът ароматаза или още наричан естроген синтетаза играе ключва роля при образуването на Е при мъжете. Тестисите продуцират по-малко от 5% от естрона и

около 15% от E_2 при здрави възрастни индивиди. Останалата част от E_2 и естрона в циркулацията се образува от периферната ароматизация на Т (в E_2) и на адреналният естрогенен прекурсор андростендион в естрон. Ароматазата е ензимен комплекс състоящ се от продукта на гена CYP 19, *aromatasa cytochrom P450 (P450arom)* и от свързания флавопротеин *NADPH- cytochrome P 450 reductase*.

Aromatasa cytochrom P 450 свързва субстратите (C19 стероидите) и превръща техните А пръстени във фенолов пръстен. Флавопротеина *NADPH- cytochrome P450 reductase* се намира в ендоплазматичния ретикулум и прехвърля редуциращите еквиваленти от *NADPH* към *P 450*. Генът *CYP19* се намира на хромозома 15 q и съдържа 10 екзона. Активността на ензима в различните тъкани е специфична и зависи от алтернативен сплайсинг на екзони I и II, чиято експресия се ръководи от пет или повече промотора. Ензимът ароматаза е бил установен в плацента, яйчници, тестиси, мозъчна тъкан, нормални клетки от стромата на млечната жлеза, но в най – голямо количество в кожни фибробласти, мускулни клетки и адипоцити. Епидемиологични проучвания са показали ясно правопрпорционалната зависимост между наднорменото тегло и развитието на гинекомастия, както и между ВМІ и размера на гърдите⁽¹⁶⁷⁾. Ето защо, може да се направи извод, че повишеното превръщане на андрогени в естрогени се дължи на количественото увеличение на *P 450 arom* в наднормено представената мастна тъкан при пълните индивиди.

Друг е механизма на развитие на гинекомастия при повишена ензимна активност вследствие на генни дефекти. В тези случаи в резултат на генни мутации, довели до промени в сплайсинга на екзони I и II, както и активиране на скрити промотори, е налице наднормена ензимна активност при нормално количество ензим. Описани са семейства с АД унаследяване само в мъжкия пол, АР и Х – свързано рецесивно унаследяване. Клинично в тези случаи се наблюдава развитие на предпубертетна Г, преждевременен пубертет, ранен растежен скок и нисък краен ръст, а от параклиничните изследвания изпреварваща костна възраст.^(21, 138, 212) Такъв случай

е описан от Shozu et al. Авторите са изследвали проби от кожата, мастната тъкан и кръвта на 36-годишен пациент и 7-годишният му син със силно изразена Г с предпубертетно начало и с леко изразен хипогонадотропен хипогонадизъм и несвързано с тях 17-годишно момче с тежка Г, започнала преди пубертета. Те са намерили, че Г се дължи на повишени естрогенови нива. Ароматазната активност и нивата на мРНК в мастната тъкан и кожата, както и ароматизацията на андростендиона в цялото тяло били значително увеличени. Лечение с ароматазен инхибитор е понижило серумните нива на Е и е нормализирало гонадотропиновите и тестостероновите нива. Авторите са доказали при тримата пациенти, че Г е причинена от мутации на ароматазния ген, които са свързани с придобиването на нови функции. Хетерозиготна инверсия в 15q21.2 – q21.3 е причината кодиращия регион на ароматазния ген да лежи непосредствено до постоянно активни скрити промотори, които нормално транскрибират други гени CGNL1 при бащата и синът му и TMOD3 при неродственото им момче. Това в крайна сметка е довело до излишък на естрогени в следствие на свръхекспресията на ензимния комплекс в множество тъкани.⁽²⁰³⁾

Повишена ароматазна активност се наблюдава и при хипертиреозидизъм, който индуцира развитие на гинекомастия по няколко механизма.⁽¹⁹⁷⁾

Роля на затлъстяването за развитието на гинекомастия

В последните 2–3 десетилетия се наблюдава непрекъснато увеличаваща се честота на наднорменото тегло и затлъстяването включително и в детска и юношеска възраст. През тези последни десетилетия познанията за мастната тъкан претърпяха огромно развитие и доведоха до генерална промяна в концепцията за нейната същност. Традиционното схващане за мастната тъкан единствено като пасивен резервоар за съхранение на енергия от близо три десетилетия е невалидно. Първите доказателства за отношението ѝ към активния метаболизъм включително и към нивата на половите хормони и образуването на различни специфични за нея молекули като адипсин са от 1987 година.⁽²⁰⁴⁾ Последвалото откриване и характеризиране

на лептина през 1994 година окончателно потвърждава ролята на мастната тъкан като основен, сложно устроен и високо активен ендокринен орган.^(6, 82, 246) Освен от адипоцити тя е изградена и от съединително тъканен матрикс, неврони, съдови и имунни клетки, които функционират като едно цяло.⁽⁷⁹⁾ Мастната тъкан не само отговаря на аферентни сигнали от традиционните хормонални системи и централната нервна система, но също така експресира и секретира фактори с важна ендокринна функция. Това са т. нар. адипокини – лептин, адипонектин, които действат както на локално (автокринна и паракринна функция) така и на системно (ендокринно) ниво. Мастната тъкан също така произвежда и секретира някои цитокини, компоненти от системата на комплемента, протеини от ренин –ангиотензин системата, резистин.

Освен специфичните молекули, както вече бе описано, мастната тъкан включително и тази на гърдите е една от тъканите, в която притежавания ензимен ароматазен комплекс, е с най- високостепенно изразена активност. Този ензим конвертира Т и андростендиона съответно в Е1 и Е2. Когато мастната тъкан при един индивид е наднормено представена, съответно е повишено и количеството на ензима и се наблюдава повишение и в процеса ароматизация. Тази увеличена периферна ароматизация се дължи единствено на количественото увеличение на Р 450 аром в наднормено представената мастна тъкан при пълните индивиди.⁽¹⁴⁷⁾ Във връзка с това изследвания демонстрират, че мъжете със затлъстяване имат повишено ниво на плазмен Е2 и намаление на серумния Т. Освен при възрастни мъже подобен резултат е получен и при изследване проведено при 20 момчета на възраст от 12 до 19 години, оценени за тестикуларен обем, степен на пубертетно развитие по Танер, серумно ниво на Т и НОМА-IR индекс. Резултатите са показали, че серумната тестостеронова концентрация е сигнификантно по-ниска при юноши със затлъстяване и ЗД тип 2 в сравнение с контролна група с нормално тегло и същата степен на пубертетно развитие. Наблюдавана е положителна корелация между инсулиновата чувствителност и Т ниво. Тези проучвания показват, че затлъстяването

и инсулиновата резистентност още през периода на пубертета повлиява серумното Т ниво.⁽¹⁶⁵⁾ При редукция на теглото е установено подобрене на тестостероновите нива. Като имаме предвид тези данни относно влиянието на наднормено представената мастна тъкан върху нивата на половите строиди може да се направи извод, че тя би могла да има отношение и към развитието на Г.

Освен върху новото на Т и Е2 е установенио че мастната тъкна има влияние и върху други показатели свързани с половото съзряване при момчетата. Фактор, който се секретира от Лайдиговите клетки и който физиологично се повишава с напредване на пубертетното развитие, нарастване на тестикуларния обем, нивото на Т и стимулацията от LH, е инсулиноподобния фактор 3 (Insulin like factor 3 – INSL3). При проучване на Tanneli et al. е доказана промяна във функцията на Лайдиговите клетки и по отношение на този фактор при пубертетни момчета, която е свързана със затлъстяването.⁽²¹⁸⁾ При други проучвания е доказано перипубертено намаление на INSL 3 свързано със затлъстяването, което е възможно да се влияе и от нивата на лептин, рецептори за който са открити в Лайдиговите клетки.

Aggerhol et al. са установили също така, че концентрациите на инхибин Б (секретиран от Сертолиевите клетки) са по-ниски при мъже със затлъстяване в сравнение с такива с нормално тегло.⁽⁵⁾ Подобен резултат са получили и Winters et al, които намират, че нивото на инхибин Б спада успоредно с увеличаването на телесното тегло при млади мъже.⁽²³⁸⁾

Въз основа на всички тези изследвания може да се направи извод, че наднормено представената мастна тъкан повлиява по няколко възможни механизма, включително и чрез секретираният от нея лептин, тестикуларната ендокринна и репродуктивна функция и води до намаляване на нивата на андрогенните хормони. От друга страна обаче тя експресира ароматазния ензимен комплекс, чиято функция може не само да е увеличена в следствие количественото му повишение, но и потенцирана от лептина.

Епидемиологични проучвания са показали, че честотата на Г е по-висока при юноши със затлъстяване. В едно проучване на база данни от 1997 до 2008 година са установени 69 пациента с Г. По критерий индекс на телесната маса (Body Mass Index – BMI) 51% са били със затлъстяване, 16% – с наднормено тегло и 33% – с нормално. В някои изследвания е установена ясно правопрпорционалната зависимост между наднорменото тегло и затлъстяването и повишената честота на развитие на Г, както и между BMI и размера на гърдите.^(73, 167, 185)

Kulshreshtha et. al. провеждат клинично и хормонално изследване при 94 момчета на възраст от 10 до 20 години с Г. При 4-ма от тях те установяват хипогонадотропен хипогонадизъм, при 4-ма хипергонадотропен хипогонадизъм и при останалите 90,4% не установяват причина за развитието на гърди и приемат, че са касае за ПГ. В тази група те намират затлъстяване при 63%. От проведените изследвания учените намират по-ниски нива на Т при пациентите със затлъстяване в сравнение с тези с нормално тегло и по ранно развитие на Г (средно 12,5 срещу 14,9 години) и установяват значителни нарушения в глюкозната хомеостаза. Четиринадесет момчета (16%) са имали или висока кръвна захар на гладно или нарушен глюкозен толеранс. При други двадесет са установили по-леки нарушения (висока кръвна глюкоза на първия час или пик на кръвната глюкоза на 2-рия час). Общо 29% от слабите и 38% от затлъстелите са имали някакви нарушения в глюкозната хомеостаза. При 45,2% от пациентите е изчислен НОМА – $IR > 2,5$ и е прието, че е налице инсулинова резистентност. Установена е и стимулирана хиперинсулинемия и е предположено, че както е установено в предходни изследвания, е възможно високите инсулинови нива да стимулират циклично ароматазната активност в мастна тъкан и гърдите.⁽¹⁹⁴⁾ При 62% от случаите е имало наследствена обремененост за Захарен диабет. Учените се заключили, че при момчетата с ПГ се наблюдава висока честота на затлъстяване и нарушения в глюкозната хомеостаза⁽¹²⁹⁾. В допълнение трябва да се отбележи, че при затлъстяване се наблюдава и натрупване на мастна тъкан в областта

на гърдите и развитие на псевдомами, но много често състоянието е смесено и е асоциирано с истинска гинекомастия.^(14, 26, 93, 189, 195, 226, 239)

Изместване на естрогените от SHBG

Друга причина за развитие на Г в следствие на естрогенен излишък включва изместването на хормона от SHBG. SHBG свързва андрогените по-здраво отколкото естрогените. По този начин всяко състояние или медикамент, който може да измести стероидите от SHBG измества по-лесно естрогените, като по този начин осигурява по-високите им нива в циркулацията. Медикаментите освен по този могат да предизвикват Г и по много други механизми.

4.2.2. Понижен тестостерон и андрогенна резистентност

Развитието на гърдите изисква присъствие на естрогени. Факторът, който се противопоставя на техните ефекти в мъжкия организъм са андрогените. Тоест равновесието между андрогени и естрогени предпазва от развитие на жлезиста тъкан в гърдите на индивиди от мъжки пол. Нарушение на този баланс, а именно повишение на естрогените или понижение на андрогените може да доведе до развитие на Г. В мъжкия организъм приблизително 95% от главният андроген – тестостеронът се секретира от тестисите, а останалите 5% принадлежат на андростендиона, произвеждан от надбъбречната жлеза. Андростендиона е по-слаб андроген, който в периферните тъкани се превръща в тестостерон.

Първичният хипогонадизъм, който може да се дължи на редици причини като вродена анорхия, синдрома на изчезващия тестис, различни нарушения в половото развитие чрез ограниченото количество на серумния Т и повишените серумни нива на LH, води до стимулация на Лайдиговите клетки и повишена тестикуларна продукция на E₂, което от своя страна се свързва с променено съотношение естроген/андроген. Типичен пример за това състояние представлява синдрома на Klinefelter (47, XXУ). Той е описан за първи път преди повече от 70 години.⁽¹²⁴⁾ и е най-честата хромозомна аберация на половите хромозоми с честота 1:600–1:1000 живородени

момчета. При него се наблюдават евхоидни пропорции на тялото, микроорхидизъм, първичен хипогонадизъм, често съпроводен от развитие на Г именно по този механизъм – вторично от понижената тестикуларна продукция на Т, компенсаторно повишена секреция на ЛН, свръхстимулация на Лайдиговите клетки и относителен естрогенен излишък. В до 80% от момчетата със синдром на Klinefelter се наблюдава развитие на Г. Класическата клинична картина най-често се манифестира към средата на пубертета, а при някои пациенти състоянието се диагностицира едва в зряла възраст. Към средата на пубертета спира растежът на тестисите, прекъсва се пубертетното развитие и се регистрира хипергонадотропен хипогонадизъм. След 15-годишна възраст момчета са с Т в ниската норма, докато серумното ниво на Е2 се покачва, независимо от наличието или липсата на Г.⁽¹⁹³⁾ В допълнение трябва да се отбележи и факта, че синдромът на Klinefelter е единственото състояние, при което Г може със сигурност да бъде асоциирана с повишен риск от развитие на карцином на гърдата (10–20 пъти по висок в сравнение с популационния риск за мъжки пол).⁽²²⁾ Все още обаче не е ясно дали този повишен риск се дължи на генетична аномалия или на продължителността на самата жлезиста пролиферация.

Друг пример за развитие на гинекомастия в следствие на първична тестикуларна недостатъчност е при момчета със синдрома на Мъже с кариотип 46, XX. Този синдром е бил описан за първи път от de la Chapella et al. през 1964 год. Това е рядко състояние засягащо 1 на 25 000 момчета. Разделя на две основни групи: 80% от случаите са позитивни за SRY гена, който се намира на една от двете X хромозоми в следствие транслокация по време на мейозата. Втората група включва SRY негативни пациенти, при които се установяват дупликации на SOX9 гена, свръхекспресия на SOX3 или SOX10, дефекти в гена за R-Spondin 1. Момчетата, които са SRY (+) обичайно имат нормални мъжки гениталии, но в периода на очакваното пубертетно развитие се наблюдава липса на нарастване на тестисите и често развитие на Г. От лабораторните изследвания се регистрира хипергонадотропен хипого-

надизъм с ниски нива на Т и повишени нива на Е2. SRY (-) момчета обичайно имат нарушения в половата диференциация и често се диагностицират още в неонаталния период.⁽¹²⁰⁾ Гонадната диференциация се определя от наличието и целостта на всички гени намиращи се на половите хромозоми.⁽⁶⁹⁾ Наличието на Y хромозомата играе ключова роля в развитието на феталните гонади и детерминирането на мъжкия пол, както и за сперматогенезата. Двадесет и седем гена (9 на късото рамо включително и sex determining region on Y- SRY и 18 на дългото рамо) са идентифицирани на Y хромозомата.⁽²⁰⁶⁾ Структурни аберации на Y хромозомата (делеции, дупликации, транслокации, ринг хромозома и изодицентрични хромозоми) се наблюдават при по-малко от 1% от новородните момчета. Всяко едно структурно нарушение в зависимост от пълната или частична липса на един или повече гени може да доведе до нарушения в половата диференциация, сперматогенезата и фертилността, растежа, костното развитие, както и до редица други нарушения. При тези пациенти в периода на пубертета, когато липсва очакваната хормонална секреция от компроментираната тестикуларна тъкан съществува вероятност да се прояви Г. Ето защо е уместно при всяко момче, включително и когато се касае за пубертетна възраст, при което Г е високостепенна, персистира повече от очакваното (тоест, липсва тенденция за обратно развитие след 24 месеца), налице са допълнителни нарушения като нисък ръст, скелетни аномалии, нарушения в пубертетното развитие, може да се препоръча да се изследват полови и гонадотропни хормони и да се проведат генетични изследвания.

Освен вродените състояния, редица придобити заболявания на тестисите, които водят до първичен хипогонадизъм, като вирусен или бактериален орхит, травма, химиотерапия или облъчване може да предизвика Г по описаният вече механизъм.⁽¹⁵⁷⁾ Епидемичният паротит (заушката) представлява една от най-честите вирусни причини за придобита тестикуларна увреда, въпреки че и други вируси като еховирусите, лимфоцитния хориоменингитен вирус и други са били откривани като причина за тестикуларна увреда.⁽¹⁸⁴⁾

Вторичният хипогонадизъм, ако е достатъчно тежък се характеризира с ниски серумни нива на Т в следствие на ниският ЛН, които не успяват да антогонизират нормалните Е, образувани от адреналните прекурсори.⁽¹⁵⁷⁾ Това съответно се манифестира клинично с прояви на повишени Е. Типичен пример за развитие на Г по този механизъм са пациентите със синдром на Kallmann – форма на вроден вторичен хипогонадизъм с аносмия.

Към тази група се включват и синдромите на андрогенна резистентност, включително и частична и пълна тестикуларна феминизация (синдром на Reifenstein), които се характеризират с Г и различно изразени нарушения в половата диференциация. Към тази група причини за развитие на Г може да бъде причислен и Синдром на Kenedy. Това е невродегенеративно заболяване, проявяващо се с X-свързана спинална и булабарна мускулна атрофия, придружени от тестикуларна атрофия и Г, което се характеризира с понижен тестостерон в следствие на дефектен AR.⁽¹⁹⁷⁾ Дефекта се дължи на увеличен брой на CAG кодонни повтори в екзон 1 на гена за AR. Гинекомастията е резултат от комбинацията от понижен отговор към андрогени на ниво млечна жлеза и повишени естрогенови нива в следствие на увеличените андрогенни прекурсори на естрадиола и естрона. При тези заболявания андрогените не се разпознават от периферните тъкани включително и от гърдите и хипофизата. Андрогенната резистентност на нивото на хипофизата води до високи серумни нива на ЛН и на циркулиращия Т. Повишеният серумен Т, който не може да взаимодейства нормално с дефектните си рецептори се ароматизира периферно и причинява развитие на Г. Така Г в тези случаи е резултат от липсата на опозиция на повишените естрогенови нива в резултат на андрогенната резистентност.

Наследствени дефекти в биосинтезата на андрогени

Установени са множество наследствени дефекти в биосинтезата на андрогени, които водят до непълна вирилизация на мъжкия ембрион. Ензимите, които участват в биосинтезата на андрогени са 20,22 десмолаза, 17,20-десмолаза, 3β-хидроксисисте-

роид дехидрогеназа, 17 α -хидроксилаза, 17 β - хидроксистероид дехидрогеназа и 17 оксистероид редуктаза. Всеки един от тях предствлява критична стъпка в превръщането на холестерола в Т в тестисите. В резултат на вариабилността на блокадата на тези ензими се нарушават конкретни биохимични реакции и при засегнатите индивиди се наблюдава значително покачване на гонадотропните хормони в следствие на нарушената обратна връзка. При индивиди с пълна или частична липса на 17 β - хидроксистероид дехидрогеназа се наблюдава ранна пубертетна феминизация и Г. Г се наблюдава и при момчета с дефицит на 17 оксистероид редуктаза, при които има повишение на естрон и андростендион, който допълнително може да се ароматизира.

Оказва се, че независимо от причината андрогенния дефицит съставлява повечето от случаите с патологична гинекомастия.

4.2.3. Хиперпролактинемия

Хиперпролактинемията може да бъде включена в патогенезата на патологичната Г като причина за вторичен хипогонадизъм.^(149,195)

От друга страна в жлезистата тъкан на гърдите при мъже са намерени рецептори за пролактин.⁽⁷⁶⁾ Те са ко-експресирани с рецептори за Prog и PR.⁽¹⁵⁹⁾ Когато се активират PR се наблюдава редуцирана експресия на AR, като по този начин нарушава андроген медираната инхибиция на жлезната пролиферация в гърдите при нормално хормонално състояние на организма. Следоватено хиперпролактинемията може да доведе до развитие на Г по два различни, вероятно допълващи се механизма. Повишеното ниво на Prl може да стимулира активацията на PR и да доведе до намаление на рецепторите за андрогени, което води до растеж на паренхима, а от друга страна по механизма водещ до вторичен хипогонадизъм да повлияе негативно Т секреция.

4.2.4 Други заболявания

Различни болестни състояния несвързани пряко с половите хормони, но влияещи върху нивата им, могат да доведат до развитие на гинекомастия.

Момчета в краен стадий на бъбречни заболявания могат да имат понижени нива на Т и повишени гонадотропни хормони в следствие на вторична увреда на тестисите⁽⁸¹⁾. Хистологично се наблюдават нарушена тестикуларна структура и хипоспермия придружени от намален отговор на тестикуларната тъкан при стимулация с β -НСГ. Тази очевидна тестикуларна недостатъчност може да доведе до развитие на гърди⁽⁹³⁾.

Развитието на Г при чернодробна цироза се дължи на повишена продукция на Е, повече на естрон, по-малко на Е₂, най-вероятно вторична на повишената екстрагландуларна ароматизация на андростендион, който е с понижен клирънс при чернодробна недостатъчност, на повишена конверсия на Е1 към Е2 и повишено ниво на SHBG, което води до намаление на нивото на свободен Т. Наблюдава се повишено отношение на Е2/Т и Е1/Т при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави контроли. Комбинацията от повишение Е2 и Е1 и намаленото ниво на свободен Т, който е здраво свързан към повишеният SHBG са отговорни за развитието на Г и други белези на хипогонадизъм при пациенти с чернодробна цироза. Много често при пациенти с цироза и чернодробна недостатъчност се използва и спиронолактон, който по различни механизми може да доведе до засилване на проявите на Г.^(20, 55)

Тиреотоксикозата или болестта на Graves също се асоциира с Г. При възрастни пациенти е съобщена до 25% честота на развитие на Г и много по-рядко има докладвания за детската възраст. Пациентите често имат повишени Е, които могат да бъдат в резултат на стимулаторния ефект на тиреоидните хормони върху ароматазата. SHBG също е повишен в резултат на стимулация от тиреоидните хормони и тъй като SHBG свързва Т по-здраво отколкото естрадиола, е налице повишено

съотношение свободен естрадиол/свободен тестостерон. В допълнение LH също е повишен, което също може да стимулира тестикуларния естрогенов синтез.⁽⁹³⁾

Докладван е и единствен случай на развитие на предпубертетна двустранна Г при момче на 1-годишна възраст от индийски произход с недиагностициран вроден хипотиреоидизъм и с хиперпролактинемия. Прието е, че хипертиротропинемията е довела до стимулация на пролактиновата секреция (при диагнозата пролактинът е бил 3602,7 pM), но авторите не са могли да обяснят точния механизъм на жлезиста пролиферация при нормално предпубертено ниво на E2 и са предположили възможността за повишена локална тъканна чувствителност. Три месеца след започване на лечение с тиреоидни хормони е регистрирано нормализиране на серумното пролактиново ниво и постепенен регрес на жлезната тъкан на гърдите.⁽⁵²⁾ Описани са изолирани случаи на индуцирана от хипотиреоидизъм Г, понякога и като първи симптом при мъже, при които обаче жлезната пролиферация се свързва и с наличието на естрогенова стимулация.⁽¹⁵⁸⁾

Г може да се развие и в резултат от гръбначно-мозъчни нарушения. В литературата са докладвани случаи на възрастни пациенти с такива увреждания, които имат понижени тестостеронови нива в следствие на развитие на тестикуларна атрофия. Тя води до хипогонадизъм и инфертилитет. Съществуват и мнения, че това може да е резултат от рецидивиращи инфекции на пикочо-половата система, повишена скротална температура и невропатичен пикочен мехур, които със сигурност причиняват придобита първична тестикуларна недостатъчност. Все още обаче точния механизъм остава неясен.

При мъже възстановяващи се след състояния на малнутриция понякога се развива Г.⁽⁷⁸⁾ Състоянието се обяснява с покачване на нивата на гонадотропни хормони и възстановяване на тестостероновата секреция и производство на естрогени по подобие на началото на пубертета с относителен излишък от естрогени. В повечето случаи се наблюдава регресия в рамките на няколко месеца⁽²⁰⁾.

Пациенти с HIV също развиват гинекомастия. Налице е висока честота на андрогенен дефицит, който е резултат от множество фактори вкл. и първичен и вторичен хипогонадизъм.⁽³²⁾

Пролактин секретирани питуитарни аденоми също могат да доведат до развитие на гинекомастия.⁽¹⁸⁾ Хиперпролактинемията може да доведе до развитие на Г по няколко механизма. Както бе споменато по горе са открити рецептори за Prl в жлезистата тъкан на гърдите при мъже, които са коескпресирани с PR и AR, като повишените стойности на Prl стимулират не само собствените рецептори, но и тези за Prog. Тяхната активация обаче е свързана с намаление на броя на AR и съответно намалена опозиция на андрогените по отношение на стимулаторните ефекти на Prl, Prog, PX и E. Вторият механизъм, по който пролактин секретирани аденоми на хипофизата се проявяват е чрез централния хипогонадизъм и относителен тестостеронов дефицит при наличие на стимулаторна роля по отношение на нивото на експресия на рецептори за естрогени в тъканите на гърдите.

5. Медикаменти

Според данни от референтни медицински центрове за Г при възрастни 10–25% от случаите се дължат на прием на медикамент⁽³¹⁾ Според различни литературни източници много голям брой лекарства са били съобщавани, че водят до развитие на Г.^(68, 221) В много голяма част от тези съобщения обаче се откриват редица недостатъци като липса на доказателства, докладване на единичен случай или малка група, липса на задълбочен анализ на връзката причина-резултат и липса на логичен патофизиологичен механизъм.⁽⁵⁵⁾ По настоящем са известни няколко механизма, по които медикаменти могат да променят метаболизма и съответно ефекта на естрогените и андрогените върху гърдите при мъже и да доведат до жлезиста пролиферация.

Питуитарния LH стимулира тестостероновата секреция от тестисите, като Т се свързва със SHBG и малко количество циркулира като бионалична фракция свободен

или свързан с албумина. Този бионаличен Т в екстрагоналната тъкан се превръща от ензима ароматаза в Е2. Този ензимен комплекс също така превръща адреналният андростендион в естрон, който допълнително от 17-β хидроксистероид дехидрогеназата се превръща в Е2. Част от тестостерона се метаболизира до по-мощният дихидротестостерон (Dihydrotestosterone, ДНТ) чрез ензима 5-α редуктаза. Бионаличните Т, ДНТ, Е2 и естрон навлизат в таргетните си тъкани и се свързват със съответните си рецептори. Метаболитните пътища на синтезиране и действие на естрогените и андрогените могат да бъдат променени на много нива от различните медикаменти и това би могло да доведе до развитие на Г по пътя на увеличен естрогенен ефект или намалено андрогенно действие върху таргетните тъкани.⁽⁵⁵⁾

Известни са следните механизми на действие:

I. Медикаменти с влияние върху естрогеновите нива и действие:

1. Повишаващи директно нивото на Е₂ – анаболни стероиди
2. Стимулиращи трансформацията на андрогени в Е: спиронолактон и β-НСГ
3. Подтискащи метаболизирането на Е – циметидин
4. Повишаващи нивото на свободен Е₂ – спиронолактон и кетоконазол

II. Лекарства с влияние върху нивото на андрогените и техните ефекти:

1. Подтискащи секрецията на гонадотропни хормони (LH)- анаболни стероиди, GnRH аналози, рисперидон и опиоиди
2. С директен подтискащ секрецията на Т ефект – спиронолактон, циметидин, кетоконазол, алкилиращи агенти, алкохол, опиоиди
3. Увеличаващи метаболизирането на Т- спиронолактон
4. Намаляващ свободния Т- алкохол
5. Подтиска надбъбречната секреция на андрогени – кетоконазол
6. Намаляващи нивото на ДНТ – 5-α редуктазни инхибитори

7. Блокиращи периферните тестостеронови рецептори: спиронолактон, циметидин, анти-андрогени

III. Директен стимулаторен ефект върху жлезистата тъкан – растежен хормон, екзогенни естрогени, възможен при Efavirenz (медикамент за лечение на HIV).

Според екпертното мнение на F. Deepinder и G. Braunstein данни с висока достоверност за медикаменти, чийто прием води до развитие на Г има за: спиронолактон, циметидин, кетоконазол, чрРХ, естрогени, β -HCG, антиандрогени, GnRH – аналози, 5- α редуктазни инхибитори. Данни за възможна асоциация с Г има при рисперидон, верапамил и нифедипин, омепразол, алкилиращи агенти, медикаменти за лечение на HIV (Efavirenz), анаболни стероиди, опиоиди и алкохол.

Спиронолактонът може да доведе до развитие на Г само месец след започване на лечение с него. Той действа по няколко механизма: като анти-андроген се свързва и блокира AR; намалява нивото на циркулиращия Т като увеличава метаболизирателното и екскрецията му и възпрепятства компенсаторното повишение на синтеза на андрогени от тестисите. Освен това той измества Е от SHBG по този начин повишава нивото на свободната фракция и увеличава конверсията на Т до E_2 ⁽¹⁸⁸⁾. Три до 6 месеца след преустановяване на приема му нивата на E_2 спадат, а на Т се повишават. При двойно-сляпо рандомизирано проучване при 30 здрави мъже, Г е възникнала при 3-ма от 10 получаващи спиронолактон в доза по 100 мг/дневно и в 5-ма от 8 при дневна доза от 200 мг. При 12-те контроли няма случай на поява на Г⁽¹⁰⁷⁾. Еплеренон, селективен алдостерон рецепторен агонист, не се свързва с рецепторите за андрогени или прогестерон и не е асоцииран с Г и импотентност и при употребата му като заместващ препарат спиронолактон индуцираната Г претърпява обратно развитие. (17, 49, 64, 170)

Циметидин

Spence и Celestin в проспективно проучване при 25 мъже с дуоденална язва на лечение с Циметидин 1,6 g/дневно докладват 20% честота на развитие на Г. Симптомите са се появили около 4 месеца след началото на лечението и са регресирали месец след преустановяването му.⁽²⁰⁹⁾ При друго проспективно проучване циметидинът е довел до развитие на Г и еректилна дисфункция при 60% от 22 пациенти и след преминаване към ранитидин симптомите напълно са отзвучали. Циметидинът блокира AR в гърдите и води до намалено действие на андрогените като по-този начин оставя жлезистата тъкан под въздействието на Е в организма.⁽⁸⁴⁾ Съществуват и доклади за подтискане на Т секреция и повишение на нивото на Prl.⁽¹³³⁾

Кетоконазол

В проспективно многоцентрово проучване включващо 160 пациента, които са получавали 400–2000 мг кетоконазол веднъж дневно 21% са развили Г. Тя е била дозозависима и се е увеличила при дози над 800 мг/дневно, но е претърпявал обратно развитие след преустановяване на терапията.⁽²¹⁴⁾ Кетоконазолът в конвенционални и по-високи дози преходно блокира тестостероновата синтеза и адреналния отговор към адренкортикотропен хормон.⁽¹⁷³⁾ Също така селективно измества от SHBG както DHT, така и Е₂ и води до повишение на отношението Е₂/Т.

Растежен хормон

Известно е, че РХ има множество ефекти върху човешкото тяло. Освен стимулаторния му ефект върху растежа на височина е известно и че действа чрез своите рецептори и в много други тъкани като черен дроб, мастна тъкан, гонади и жлезистия паренхим на гърдите. При систематичен преглед на три рандомизирани контролирани проучвания е била докладвана честота на поява на Г при 6% от лекуваните с чрРХ пациенти при липса на такава при контролната група. Г е претърпяла пълно обратно развитие 3 месеца след спиране на лечението.^(142, 192)

Гонадотропни хормони

При проследяване на 60 мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм, които са били лекувани с FSH и β -HCG за 6 месеца при трима е докладвана лека до умерена двустранна Г.⁽³⁶⁾ При друго проспективно проучване 5 от 18 мъже лекувани със същите дози медикаменти са развили Г. В контролната група от 18 мъже лекувани чрез пулсатилно прилагане на GnRH такава не е била наблюдавана. Механизмът, по който лечението с β -HCG води до жлезиста пролиферация е същият, по който повишението на LH в началото на пубертета стимулира Лайдиговите клетки и води до повишена ароматазна активност, съответно до повишена конверсия на Т в E_2 .

Андроген-депривационна терапия

При възрастни мъже, които са подложени на анти-андрогенна терапия, развитието на Г като страничен ефект се наблюдава с повишена честота: при лечение с естроген в 40–80% от случаите, при приложение на антиандрогени (flutamide, bicalutamide, nilutamide) – 40–70% и при лечение с GnRH аналози (goserelin, leuprorelin) и комбинирана анти-андрогенна с честота по 13%.⁽⁹⁹⁾ Тези медикаменти блокират свързването на DHT с неговите цитозолни рецептори и достигането им до ядрото. Bicalutamide освен това блокира и централните андрогенни рецептори, нарушава негативната обратна връзка на регулация и води до повишаване на LH, тестостерона и неговата периферна ароматизация.⁽¹⁵¹⁾

5- α редуктазните инхибитори (finasteride, dutasteride), които се използват за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия и превенция на карцином на простата, потискат ензима, който химично редуцира Т до DHT. Повишеният Т, може да се ароматизира до естрадиол и да се превърне в андростендиол в периферните тъкани, който също подлежи на ароматизация.

В табл.3 са включени лекарства, при които има добро качество на доказателствата относно връзката им с развитието на гинекомастия.

Табл. 3 Лекарства с добро качество на доказателствата относно връзката им с развитието на гинекомастия

Медикамент	Рisperидон (217)	Верапамил, Нифедипин (30, 219)	Омепразол (39, 87, 140, 198)	НIV-медицименти (40, 153, 176, 179)	Алкилиращи агенти (200, 202)	Анаболни стероиди (75, 174)	Алкохол (3)	Опиоиди (херонин, метадон) (53, 223)
Начало на симптомите	3мес.–3год.	1–18 мес./6–30 мес.	2–9 мес.	Вариабилно	2–9 мес.	1 мес.–5 год.	10 дни–години	вариабилно
Зависимост от дозата	Възможна	Неизвестна	Възможна	неизвестно	неизвестно	Възможно	Възможно	Възможно
Оттегляне	Да	Да	Да	Различен отговор	Да	Да	Да	Неизвестно
Повторна употреба	Да	Не/Да	Да	Не	Неизвестно	Неизвестно	Не	Неизвестно
Ниво на пролактин (Prl)	10–20 пъти повишение	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален
Полови хормони	Не изследвани	Нормални	Висок Е	Нисък/ Нормален Т	Нисък Т Високи Е, FSH, LH	Нисък Т, Висок Е	Нисък Т, Висок Е	Ниски LH, FSH, Т
Възможен патофизиологичен механизъм	Повишен Prl води до подтискане на гонадотропните хормони	Намален метаболизъм на естрогени	Намален метаболизъм на естрогени	Възстановяване на имуноен отговор и промяна в наличността на Е в тъканта на гърдите	Гонадотоксичност, намален Т	Супресия на оста HPG, Повишена ароматизация Възможна комбинация с чрРХ (нерегламентирано)	Гонадотоксичност, намален Т Повишен SHBG, повишен Е	Супресия на оста HPG, гонадотоксичност, намален Т

При проучване относно ефекта на атипичните антипсихотици при 245 пациента с психиатрични заболявания 121, от които мъже е установено, че общия пролактин и макропролактин са сигнификантно повишени при пациентите приемачи палиперидон (63%) и рisperидон (79%) в сравнение с други антипсихотични медикаменти. Само 3-ма от мъжете обаче са развили Г. И тримата пациенти са били с повишени нива на пролактин и макропролактин, но без сигнификантна разлика с нивата при мъже без Г на лечение с посочените антипсихотични медикаменти. Това показва, че вероятно и други фактори имат влияние при развитието ѝ при пациенти лекувани с атипични психотици.⁽²⁴²⁾

Съществуват и множество публикации за единични случаи или малки серии, които търсят и съобщават за връзка на различни други медикаменти с развитието на Г, но които са с ниска степен на достоверност, докладват пациенти с придружава-

щи заболявания и прием на други лекарства, които сами по себе си биха довели до жлезиста пролиферация на гърдите и следователно не биха могли да бъдат надежден източник на информация.

В групата на лекарства, при които вероятността да доведат до гинекомастия е много ниска и съмнителна, но все пак има докладвани случаи са: изониазид, метронидазол, АСЕ-инхибитори, амиодарон, 3-хидрокси-3-метилглутарил коензимА редуктазни инхибитори(статици), марихуана (3 случая през 1972 год, при употреба на големи количества и 14 случая през 1974 год, липсва доказателство за естрогено-подобен ефект⁽¹⁹⁹⁾, антидепресанти, безодиазепини, амфетамини, и редица други.

6. Честота

Според различните публикации честотата на Г има много широки граници. Разликите се дължат най-вече на проучвания във различни възрастови периоди и на разлика в методите на оценка. Най-общо при физиологичната гинекомастия се наблюдава тримодално възрастово разпределение.⁽⁹¹⁾

Първият пик на състоянието, е в неонаталния период и е с честота между 60 и 90% от всички новородени, вторият се наблюдава през периода на пубертета, според различни публикации обхваща 4 до 69% от юношите, започва във възрастта между 10 и 12 години, достига своя пик към 13–14-годишна възраст, регресира за около 12–36 месеца и е необичайна след 17-годишна възраст^(20, 91) В много голямо популационно базирано проучване, което е проведено в България от екип, ръководен от проф. Куманов и сътрудници, в което са изследвани 6200 момчета от 1 до 19 години е показало честота на гинекомастията в групата 10–19-годишни около 4%.⁽¹³⁰⁾ Третият период е този на сениума (50–80 години) и е с честота 24–65%.

По отношение на симптоматичната гинекомастия се счита, че честотата е доста по-ниска, но липсват точни данни. За възрастта на пубертета се приема, че е с честота по-малко от 5%.⁽²⁰⁸⁾ Според едно проучване честотата на предпубертетната

гинекомастия е 5,4%, като само при 2 от 29 деца е установен Синдром на ароматазен излишък, а при останалите не е установена патологична причина и гинекомастията е приета за идиопатична.⁽¹³⁾ Сходни данни предоставя и друг автор, който в голямо кохортно проучване установява честота на препубертетната гинекомастия около 5%⁽⁷⁰⁾. Най-новите оценки предлагат следното разпределение по етиологични причини при мъжете потърсили лекарска помощ заради гинекомастия:

Персистираща пубертетна гинекомастия	25%
Медикаменти	10–25%
Неуточнена причина	25%
Цироза или малнутриция	8%
Първичен хипогонадизъм	8%
Тестикуларни тумори	3%
Вторичен хипогонадизъм	2%
Хипертиреоидизъм	1,5%
Хронична бъбречна недостатъчност	1,5%

Липсва обаче проучване за детска и юношеска възраст за разпределение по честота на различните причини за развитие на Г.

В по-голям процент гинекомастията е двустранна. Честотата на едностранната е 35–45%^(26, 170).

7. Рак на гърдата при мъже и гинекомастия

Ракът на гърдата при мъже е рядък и съставлява само 0,20% от всички случаи на рак при мъже. По-малко от 1% от всички случаи на карцином на гърдата е при мъжкия пол. Въпреки, че е много рядък този вид карцином има връзка с развитието на Г, преди всичко при мъже със синдром на Klinefelter. При тези пациенти има 10 до 20 пъти по-висок риск за развитие на рак на гърдата.⁽¹⁵⁶⁾

Други рискови фактори са хиперестрогенни състояния, които могат да се наблюдават при затлъстяване, злоупотреба с алкохол, излагане на екзогенни естроге-

ни и тестикуларни нарушения, висока заобикаляща температура, отпадъчни газове, наследственост, облъчване на гръдния кош и увреда на черния дроб. Все още не е напълно ясно дали тези специфични рискови фактори за развитие на рак на гърдата при мъже са свързани и с отключване и стимулация за развитие на гинекомастия.

Съществуват съобщения за едновременно наличие на Г и карцином⁽⁷⁷⁾, както и за дуктален карцином *in situ* при мъже с Г.⁽²³⁰⁾ Случайно откритие на карцином на гърдата в хистологичен препарат след оперативно лечение на Г е бил докладван от няколко автора⁽¹⁵⁶⁾ Има съобщение и за случайна находка на двустранна атипична дуктална хиперплазия с микрокалцификати установени след операция за хронична Г. Атипичната дуктална хиперплазия при жени увеличава 5-кратно риска от развитие на ипси- или контралатерален карцином и се счита, че е състояние, което изисква регулярни прегледи на всеки 6 месеца и избягване на известните рискови фактори. Микрокалцификати се описват при доброкачествени състояние, но също така и при преканцерози и карциноми. Не е известно все още дали тези промени имат същият малигнен потенциал и при мъже, но някои автори считат за уместно да се препоръчва хистологичното изследване на всеки оперативен материал от Г да бъде рутинно.⁽²²⁸⁾

8. Оценка на пациент с Г

Както при всяко едно състояние или заболяване, така и пациентите с Г следва да бъдат оценени по определен общоприет ред, който включва снемане на анамнеза, щателен преглед, при необходимост изследвания включително и молекулярно-генетични и образни.

8.1. Анамнеза

При снемане на анамнеза е задължително да се отдели специално внимание на следните параметри: възраст на поява на Г (тоест дали е започнала преди пубертетното развитие или се появява при момчета с наличие на определени пубертетни

белези), каква е продължителността ѝ, дали е налице скорошна промяна в размера на ареолата и мамилата, има ли наличие на болка или секреция от гърдите. Важно е да се попита за прием на медикаменти, злоупотреба с алкохол и забранени вещества, както и излагане на химични вещества, както и дали е налице и фамиленост по отношение на Г, а понякога може да има данни и за макромастия и преждевременно телархе или ранен пубертет започнал с телархе при родственици от женски пол. Не бива да се забравя да се потърсят симптоми на системно заболяване като хипертиреоидизъм, чернодробни или бъбречни заболявания. Макар и редки в детска и юношеска възраст злокачествените заболявания, които могат да доведат до развитие на Г винаги трябва да се имат в предвид. Ето защо е важно да се изясни продължителността на развитието на Г. Бързото развитие на гърдите, което се е появило наскоро е много по-сериозно отколкото дълготрайната Г. Освен това трябва да се разпита за половото развитие, за да се изключи първичен или вторичен хипогонадизъм като възможна причина.

8.2. Физикален преглед

Както при всеки друг пациент е от ключово значение да се осъществи последователен, подобен и целенасочен физикален преглед. На първо място е задължително да се прегледат гърдите и да се документира наличието на истинска Г, тоест наличие на жлезист паренхим, а не липомастия. Клиничните аспекти на Г са⁽¹⁸¹⁾:

1. Увеличен ареоларен диаметър
2. Промяна в профила на гръдния кош, дължащо се на подуване на гърдата/гърдите
3. Наличие на аномална инфрамарна гънка
4. Птоза на кожата и на комплекса мамила-ареола с приплъзването му надолу на нивото или дори под него на инфрамамарната гънка
5. Наличие на асиметрия.

Съществуват няколко подхода за оценка на пациент с Г. На първо място е важно да се диференцира истинската гинекомастия от псевдогинекомастията (или липомастията), при която обичайно субареоларната тъкан има същата мека консистенция като съседната подкожна мастна тъкан. Тези две състояния могат да бъдат диференцирани по следния начин: пациента е легнал по гръб с ръце над главата или зад тила. Изследващият поставя пръстите си – палец и показалец от двете страни на гърдата, така че мамилата да бъде точно посредата под тях и бавно започва да ги приближава един към друг. При истинската гинекомастия се усеща ивица от плътна и плътно-еластична жлезиста тъкан, която е симетрична на зърното и ареолата. При псевдогинекомастията пръстите ще се срещнат при зърното. Съществува и друг подход, при който пациента е в право положение и гърдата се палпира от периферията към ареолата. Важно е жлезната тъкан да се измери в диаметър. Тя обаче може да бъде установена само ако жлезистата тъкан е повече от 0,5 см в диаметър. Според някои автори диагноза „Гинекомастия“ може да се постави само, когато е налице жлезиста тъкан повече от 2 см в диаметър, разположена субареоларно. Най-важният белег на истинската Г е наличието на концентричност.⁽¹⁵²⁾ Ако при физикалното изследване се установи едностранна, с неравни очертания, неподвижна, твърда бучка в страни от ареолата се подозира злокачествен процес (може да се наблюдава при възрастни). Неравности по кожата, ретракция на зърното или наличие на секреция както и аксиларна лимфаденопатия са допълнителни фактори, които потвърждават злокачествен процес като възможна диагноза. Внимателно трябва да се оцени и половото развитие. Куманов и сътрудниците му са докладвали положителна корелация между развитието на Г в групата на 10–13-годишните момчета и наличието на едностранно варикоцеле (като това може да се свърже с евентуално с прогресивно намаление на тестикуларната функция).⁽¹³⁰⁾ Двустранно малки тестиси навеждат на мисълта за тестикуларна дисфункция, докато асиметрични тестиси, както и тестикуларна маса насочват към туморен процес. Важно е да се отбележат и признаци на феминизация като типично окосмяване по тялото и евнухоиден хабитус.

Нарушения на зрителното поле могат да насочат към причина от хипофизарен произход. Също така трябва да бъдат оценени и данните от физикалния преглед сочещи подлежащо системно заболяване като тиреотоксикоза, HIV, бъбречна или чернодробна недостатъчност.

8.3. Лабораторни изследвания

При възрастни пациенти с дълготрайна, хронична, неболезнена Г обичайно лабораторните изследвания имат малка диагностична стойност. Когато обаче се касае за скоро възникнало, асоциирано с чувствителност и болка нарастване на гърдите е уместно да се проведат лабораторни изследвания. По отношение на Г възникнала в пубертетна възраст е налице следното схващане. ПГ се приема за физиологичен феномен, в част от случаите претърпява спонтанно обратно развитие и рядко се установява патологична причина. Ето защо според възприетите схващания е възможно да не се провеждат хормонални изследвания още от първия преглед и пациента да остане под наблюдение. При липса на очаквания естествен ход е възможно да се проведат такива уточняващи. Факт е обаче, че често родителите и пациентите са тревожни и притеснени и настояват за потвърждение на доброкачествения ход на състоянието и изключване на злокачествен процес още при първото посещение при лекар. От друга страна редица патологични състояния и заболявания водещи или протичащи с равитие на Г, могат да се развият или да бъдат диагностицирани при момчета в пубертетна възраст. Ето защо е необходимо въз основа на данните от анамнезата и прегледа да се прецени дали хормонални и/или други изследвания да не се проведат още в началото. При възрастни пациенти с Г има ясни препоръки за изследване на серумните нива на тестостерон, свободен тестостерон (прост и достоверен метод за определяне нивото на свободната фракция на Т, е чрез измерване на серумното ниво на общия Т и SHBG и изчисляването му по известната формула)⁽²²⁷⁾, E2, LH, FSH и при съмнение за туморна причина β -HCG. В зависимост от анамнес-

тичните данни, физикалният преглед и резултатите от началните тестове могат да се предприемат допълнителни изследвания. Пациенти с физиологична Г не изискват допълнителни изследвания. Индикации за последващи подробни изследвания са:

1. Големината на гърдите повече от 5 см (макромастия)
2. Новопоявила се бучка, която е болезнена или е с неизвестна продължителност или която нараства на големината
3. Наличие на белези на малигненост (например твърди и фиксирани лимфни възли)
4. Ако гинекомастията се появи в периода преди започване на пубертета

Повишен β -НСГ или значително увеличен серумен E_2 предполага наличие на неопластичен процес и е основание да се направи ултразвуково изследване на тестисите с цел да се открие туморния процес, като обаче не бива да се забравя, че и други тумори, разположени извън тестисите могат да секретират β -НСГ. Ниско ниво на тестостерон, повишени нива на LH и нормални до високи нива на естрогени са белези на първичен хипогонадизъм. Ако анамнестичните данни и физикалният преглед сочат към синдрома на Klinefelter е необходимо да се направи кариограма за дефинитивна диагноза. Ниски нива на T и нисък или несъответно нормален LH и нормални на E_2 насочват към вторичен хипогонадизъм и съответно е уместно да се определи нивото на Prl, TSH, fT4 и евентуално да се търси причината в хипоталамуса или хипофизата. При повишени нива на Prl над 150 ng/dl (1,5 ng/ml или 31,8 mIU/l) се препоръчва провеждане на образна диагностика на ЦНС в областта хипоталамус-хипофиза. Ако серумните нива на T, E_2 , LH са повишени трябва да се обмисли уточняване на андрогенна резистентност. Високо ниво на E_2 и ниско на LH насочват диагностичното търсене или към естрогенсинтезиращ тумор от Лайдиговите или Сертолиевите клетки или надбъбречнокоров феминизиращ тумор. Ако физикалният преглед предполага чернодробна, бъбречна недостатъчност или хипертиреозидизъм, то трябва да се преценят чернодробната, бъбречната функции или на

щитовидната жлеза съответно. Освен това ако прегледа на гърдите предполага злокачественост трябва да се направи и биопсия. Това е особено важно при пациенти със синдром на Klinefelter, при които има повишен риск от развитие на рак на гърдата.

8.4. Образна диагностика

Случаите на физиологична ПГ образна диагностика не се налага. При необходимост ултразвуково изследване на млечните жлези може да се използва за потвърждение наличието на жлезист паренхим или при планиране на оперативна корекция за преценка на подходящата оперативна техника. При съмнение за злокачествен процес мамографията е средството на първи избор. Тя акуратно може да диференцира доброкачествено от злокачествено заболяване на гърдите при мъже и може точно да диагностицира Г и туморна маса, която изисква тъканна биопсия.⁽¹²²⁾ В случаи на псевдогинекомастия се наблюдава рентген-негативна мастна тъкан.⁽⁵¹⁾ Frazier и сътрудниците му различават 3 вида мамографски образи при Г: флориден – голяма, неравна субареоларна тъкан, дендритна – по-малка по размер, спекуларизирана също субареоларна тъкан с изразена стромална фиброза и дифузна, която имитира хетерогенността на женските гърди.⁽⁸⁰⁾ Мамографско изследване при повечето случаи на Г особено при момчета и юноши се оказва ненужно и не бива да се използва като рутинно такова. При клинични и лабораторни индикации може да се проведе и ултразвуково изследване на тестисите, компютърна томография на корем и магнитно-резонансна томография на ЦНС.

9. Диференциална диагноза

Диференциална диагноза се прави с псевдогинекомастия (липомастия), карцином на гърдата и доброкачествени образувания (дермоидна киста, хематом, липом, лимфангиом, неврофибром). Г и псевдогинекомастията могат да бъдат диференцирани чрез физикален преглед. Злокачествени и доброкачествени образувания могат да бъдат разграничени чрез мамография и при необходимост тъканна биопсия.

10. Лечение

Лечението на подлежащо ендокринологично или системно заболяване, което причинява Г, е задължително. Тестикуларните тумори от Лайдиговите и Сертолиевите клетки или от гранулозните клетки се отстраняват по оперативен път. Като допълнение към хирургичното лечение на герминативно клетъчните тумори се прибавя химиотерапия включваща цисплатина, блеомицин и/или винбластин, или етопусид. Ако се установи подлежаща хиперфункция на щитовидната жлеза, бъбречно или чернодробно заболяване, то следва да се проведе подходяща терапия. Също така ако подлежащото заболяване позволява, медикаменти, които причиняват разтеж на гърдите трябва да бъдат спрени или заменени.

Ако не бъде установен патологичен процес, то тогава най-подходящо е регулярното наблюдение. Внимателен преглед на гърдите е препоръчително да се осъществява на всеки 3 месеца в началния период докато нарастването на гърдите не спре или не започне обратно развитие. След това преглед може да се прави и веднъж годишно. В повечето случаи пациентите трябва да бъдат информирани, че най-често се касае за доброкачествено и самоограничаващо се състояние, което може да регресира спонтанно. В пубертетна възраст 85–90% от случаите регресират в рамките на 12 до 36 месеца. В случаите, когато гинекомастията персистира повече от 12–18 месеца вероятността за пълно обратно развитие е много ниска (най-много 10%) поради преобладаването на плътна фиброзна тъкан. Тоест естествената еволюция на част от случаите е симптоматичната пролиферация на жлезист паренхим да бъде заменена с фиброзна тъкан с постепенно преодоляване на чувствителността и болката. В случаите, когато Г персистира, придружена е от значителна чувствителност и болка, създава психосоциален дискомфорт е възможно да се обсъди медикаментозно или хирургично лечение.

10.1. Медикаментозно лечение

Ако Г е значителна, не търпи обратно развитие или няма лечима подлежаща причина са възможни няколко медикаментозни подхода. Главен фактор, който трябва да повлияе първоначалния избор на терапия е продължителността на Г. Малко вероятно е, което и да е медикаментозно лечение да доведе до значима регресия в късния фиброзен стадий (продължителност над 12 месеца). Медикаментозната терапия трябва да се приложи достатъчно рано (тоест, в ранната пролиферативна фаза или не по-късно от преходната), ако се прибягва до нея. В зависимост от етиологията или предполагаемата патогенеза на жлезистата пролиферация са налице три класа медикаменти, които могат да бъдат приложени при Г:

1. андрогени – тестостерон, дихидротестостерон, даназол
2. анти-естрогени – кломифен цитрат, тамоксифен, ралоксифен
3. ароматазни инхибитори като тестолактон и анастразол.

Когато се обсъжда прилагане на който и да е медикамент, трябва да са се има предвид факта, че данните за ефикасността на фармакологичното лечение при Г са ограничени предимно до малки групи от пациенти и конкретни случаи без контролни групи, което прави трудно извеждането на заключения. В нашата клинична практика нямаме опит с приложение на медикаментозно лечение при момчета и юноши с Г.

1. Андрогени

Лечение с тестостерон може да се опита при мъже с хипогонадизъм и Г, но много често не успява да постигне регресия на гърдите след като веднъж са се развили. Тестостеронът се ароматизира до E_2 и дори може да се наблюдава обратен ефект върху гърдите – вместо да намалее по размер и да претърпят регресия, да нарастнат. По този начин въпреки, че тестостеронът се използва за лечение на хипогонадизъм, неговата употреба, за да антагонизира развитието на гинекомастия е доста ограничена.

Дехидротестостерона, андроген който не се ароматизира и е регистриран в някои страни за лечение на Г е бил използван при пациенти с пролонгирана ПГ, с

добър отговор.^(67, 128) Тъй като дехидротестостерона се прилага или интрамускулно или интрадермално, това се явява фактор, който може да ограничи употребата му.

Даназолът е слаб андроген, който инхибира секрецията на гонадотропини и по този начин води до понижаване на серумните нива на тестостерон. Той е бил проучен в проспективно плацебо-контролирано проучване, в което Г е изчезнала при 23% от пациентите срещу 12% от групата с плацебо⁽¹¹³⁾ Buckle et al. са лекували 42 пациенти с Г с даназол. Тридесет и един от тях са били възрастни и 11 случая са били на момчета в пубертета. Дозовата схема при възрастни е била 300–600 мг/дневно, а при юноши 200–300 мг/дневно. От възрастните при 18 е била отчетена значителна регресия, а при 10 умерена. От 11 юноши – значително намаляване на размера на гърдите се е наблюдавало при 7 пациента и умерено при 3-ма.⁽³⁴⁾ Дозата обичайно използвана при гинекомастия е 200 mg per os 2 пъти дневно. Описани са следните нежелани странични лекарствени ефекти като напълняване, отоци, акне, крампи, задръжка на течности и абнормни лабораторни резултати от изследването на чернодробната функция, които са ограничили употребата му.⁽¹⁵⁷⁾

2. Анти-естрогени

Кломифен цитрата е умерено силен антиестроген. През 80 те години на 20-ти век две групи от учени са изследвали влиянието му върху развитието на Г. Plourde et al. са описали ефекта му при 12 момчета на възраст 12–19 години с персистираща гинекомастия при доза от 50 мг/дневно за 1 до 3 месеца. Средният размер на намаляване на гърдите е варирал от 0 до 36% като само при 5 момчета редуцията в размерите е била повече от 20%. Нивото на серумните гонадотропни хормони, Т и Е2 са се увеличили значително по време на лечението и се предполага, че ефекта му на антиестроген е предимно на тъканно ниво, тъй като серумното отношение естроген/андроген не се е променило. Авторите са заключили, че кломифен цитрата в доза от 50 мг/дневно има незадоволителен медицински ефект при персистираща пубертетна гинекомастия.⁽¹⁷¹⁾ Друга група изследователи са съобщили за 64% отговор при доза

от 100 mg дневно.⁽¹³⁹⁾ Страничните му реакции включват зрителни нарушения, обриви, гадене, но те са редки.

Друг антиестроген е Тамоксифенът. Той е антиестроген, чийто главен механизъм на действие е да се свърже с ER и да блокира стимулаторния му ефект върху млечната жлеза. В допълнение той има ефект и върху нивата на SHBG. Когато се прилага за лечение на ПГ тамоксифен води до повишение на нивота на SHBG, обратно на физиологичния му спад при момчета в пубертетна възраст. Този втори механизъм дава допълнителна светлина върху ефектите му при ПГ.⁽⁶⁰⁾

В литературата има няколко публикации, които оценяват ефектите на антиестрогена Тамоксифен върху жлезната пролиферация при пубертетна и идиопатична Г. При свое проучване Alagaratnam et al., са лекували 61 пациента с Г за средно 2 месеца. При 36 месечното наблюдение 84% от пациентите са били с пълна ремисия на симптомите.⁽¹²⁾ Derman et al. са оценила ефикасността на тамоксифен в доза 10 или 20 mg два пъти дневно за 2–8 месеца при 37 пациента с ПГ с диаметър над 3 cm. Редукция на болката и размерът са били наблюдавани при всички пациенти. В хода на лечението се е наложило увеличаване на дозата поради липса на ефект при трима пациенти. Рецидив е бил описан при двама (5,4%) от лекуваните след преустановяване на лечението. В това проучване не са описани странични ефекти.⁽⁶¹⁾ В последствие 10 от тези пациенти са проследени за минимум 2,5 години (средно 4,6 г.) след преустановяване на лечението и не са установени дълготрайни странични ефекти. При всички пациенти е наблюдавано пълно обратно развитие на Г, липса на рецидив, нормално последващо пубертетно развитие, растеж в предвидения генетичен растежен канал и нормална костна плътност (при един пациент е била намалена, но тъй като не е изследвана преди лечението не може да се направи извод, че е свързана с приема на тамоксифен)⁽⁵⁹⁾

Друго изследване е проведено от Devoto et al. Авторите са изследвали 43-ма пациенти с Г на възраст от 12 до 62 години. Двадесет и седем от тях са били с ПГ.

При 20 пациента е имало и болка, а при 33-ма размерът на гърдите е бил над 4 см в диаметър. При всички е проведено лечение с Тамоксифен 20 мг/дневно за 6 месеца. Мастодинията е изчезнала при всички пациенти след 3 месечно лечение. На 6-тия месец при 26-ма пациента (62%) Г е претърпяла пълно обратно развитие, но е имал рецидив при 27%. При 90% от пациентите с размер под 4 см гърдите са изчезнали напълно и при 52% от тези с размер над 4 см. Петдесет и шест процента от случаите с давност над 2 години и 70% от тези с по-кратка продължителност са били излекувани.⁽⁶²⁾ От хистологична гледна точка се счита, че ефекта на тамоксифен е задоволителен. Публикуван е доклад за трима пациенти с ПГ, при които е било проведено лечение с този медикамент и поради липса на задоволителен от естетична гледна точка резултат са били насочени за хирургично лечение. Патоанатомичният материал е показал единствено наличие на мастна тъкан без данни за интрадуктална епителна пролиферация. Авторите са приели, че липсата на резидуална glandularна тъкан след лечение с тамоксифен показва ефективността му на хистологично ниво при ПГ.⁽¹¹⁾ Това проучване, обаче е само върху трима пациенти, липсва контролна група и т.к. е известно, че в 75–90% от случаите ПГ претърпява спонтанно обратно развитие, не би могло със сигурност отчетеният хистологичен резултат да се отдаде на приема на тамоксифен.

Тамоксифен е бил изследван и в две рандомизирани двойно слепи проучвания, при които е била постигната статистически значима регресия в размерите на гърдите, въпреки че не е било документирано пълно обратно развитие. Едно от проучванията е сравнило тамоксифен с даназол при 68 пациента с идиопатична Г на възраст от 13 до 82 години. Лечението е проведено или с тамоксифен в доза 20 мг/дневно или с даназол в доза 400 мг/дневно. Въпреки, че при пациентите приемали тамоксифен е имало по-голям процент на обратно развитие с пълно решение на проблема при 78% (18 пациента), сравнено със само 40% (8 души) от тези приемали даназол, честотата на повторна поява е по-висока в групата на тамоксифен – 5-ма пациенти.⁽²²²⁾

Обикновено тамоксифенът се прилага 10–20 mg 2 пъти дневно поне за 3 месеца. Тамоксифенът не е токсичен и се приема сравнително добре с основни странични ефекти от страна на гастро-интестиналния тракт като гадене и стомашен дискомфорт. Тъй като има антиестрогенов ефект по отношение на гърдите, но също така показва и естрогено-подобен ефект по отношение на други тъкани като ендометриум, черен дроб и липидни нива е проведено изследване по отношение на ефекта му върху костното здраве при 20 юноши с Г. Резултатите са показали, че медикамента е безопасен както по отношение на костната плътност, оценена чрез DEXA, така и спрямо потенциала за растеж на костите.⁽¹⁰⁾ Въпреки, че може да не бъде постигнато пълно обратно развитие и, че съществува вероятност за повторна поява, поради бързият му ефект върху болката би могъл да бъде приет като първо средство на избор при симптоматична остро възникнала гинекомастия или в случаи на липса на обратно развитие. Трябва да се отбележи обаче че при дълготрайно състояние ефектът му е значително по-малък.⁽⁶¹⁾ Въз основа на натрупания опит с тамоксифен за лечение на момчета с ПГ група от учени от университета Hacettepe са изработили препоръки за приложение на Тамоксифен:

1. Размер на диска от жлезист паренхим над 4 см в диаметър

или

2. Размер на диска по-малко от 4 см в диаметър и поне един от следните симптоми:

А. Развитието на гърди продължава повече от очакваното време на спонтанно преминаване (>1 година)

Б. Асоциирано е със значителна болка

В. Предизвика смущение, емоционален дистрес или ограничение на социалното или физическото функциониране.⁽⁹⁾

Друг медикамент, който е прилаган при пациенти с Г и има известни данни в литературата за ефективността му е ралоксифен. Ралоксифен е второ поколение се-

лективен модулатор на естрогеновите рецептори. При проучване с 34 здрави мъже при доза от 60 мг/дневно за един месец серумното ниво на Т се е увеличило с 20% и е регистрирана редукция на Е2. При употребата му при мъже с гинекомастия в 75% е отчететна редукция на размера на гърдите поне с 50% (средно 73%) в рамките на първите 2 месеца лечение. Недостатък на това изследване е различната възраст на пациентите и малкият им брой⁽¹¹⁶⁾ Lawrence et al. са лекували 38 души с персистираща ПГ с тамоксифен или ралоксифен и са демонстрирали средна редукция на диаметъра на гърдите с 2,1 см в групата с тамоксифен и 2,5 см при тези на лечение с ралоксифен. По голям процент на значителна редукция (над 50%) е било наблюдавано в групата с ралоксифен (86%) в сравнение с тези на тамоксифен (41%). Не са наблюдавали сериозни странични ефекти.⁽¹³⁴⁾

Въз основа на тези изследвания, наблюдения и проучвания би могло да се направи заключение, че анти-естрогеновите препарати не винаги водят до пълно обратно развитие, но като цяло се оказват ефекасно лечение при пациенти с болезненна Г и в повечето случаи се наблюдава намаление на размера на жлезистия паренхим на гърдите.

3. Ароматазни инхибитори

Ароматазните инхибитори са медикаменти, които блокират естрогеновата синтеза и по този начин водят до намаление на отношението естрогени/андрогени. Анастразолът е мощен силно селективен ароматазен инхибитор, който понижава нивото на Е при мъже.⁽¹⁷⁹⁾ Установено е, че лечението с анастразол се толерира добре и е ефикасно при пациенти с пубертетна гинекомастия.⁽¹⁷²⁾ Той също така е бил успешно използван за намаляване на естрогеновият излишък и размерите на гърдите при пациенти с Фамилен ароматазен излишък⁽²⁵⁾, пациент с тумор от Сертолиевите клетки⁽¹³⁷⁾ и при двама пациенти с гинекомастия развила се в следствие на лечение на хипогонадизъм с тестостеронов препарат.⁽¹⁸²⁾ Друг медикамент от тази група е тестолактон. Той е неселективен, необратим стероиден ароматазен инхиби-

тор, който възпрепятства образуването на естроген от адреналния андростендион. Zachmann et al. са лекували при неконтролирано проучване 22 момчета с ПГ с тестолактон в доза 450 мг/дневно за 2 до 6 месеца. Средното намаление на диаметъра на гърдите е от 4,4 до 3,3, 3,2 и 1,7 см съответно на 2-рия, 4-тия и 6-тия месец, без да са наблюдавали странични ефекти и при нормална прогресия на пубисното окосмяване и нарастване на тестисите.⁽²⁴³⁾ Авторите са заключили, че тестолактон би могъл да бъде ефективен и безопасен за лечение на ПГ, но са необходими са допълнителни проучвания върху него преди да бъде препоръчван за лечение.

Има съобщение и за използване на друг ароматазен инхибитор – Letrozole при момче с предпубертетна двустранна Г в следствие на повишена ароматазна активност при синдрома на Peutz-Jeghers. Авторите са докладвали намаление на развитието на гърдите от отговарящо на В3 до В2 по Танер след 3 месеца лечение, растежна скорост от 6,3 см/година и контрол на прогресията на костното съзряване при едногодишно лечение.⁽¹⁴⁴⁾

В заключение мове да се каже, че съществуват редица медикаменти от няколко групи, които при необходимост и при стриктно мониториране за странични ефекти биха могли да бъдат използвани за лечение на патологична и физиологична Г. Трябва да се има предвид, обаче, че опита с тях и ефективността им са ограничени и би следвало внимателно да се преценява за всеки конкретен случай съотношението полза-риск. В България, доколкото е известно липсва опит в приложението на тези медикаменти при пациенти с Г.

10.2. Хирургично лечение

За първи път хирургично лечение на Г е докладвано от Paulus Aegineta (626–690 н.е.). Той използва лунообразен разрез под гърдата или за по-големи гърди два конвергиращи лунообразни разреза, за да успее да резецира и излишната кожа.⁽⁸³⁾ В ислямския свят Abulcasis (Al-Zahrawi), в Кордоба, Испания, описва две различни

хирургични техники на оперативно лечение на Г. При първата техника той резецира лунообразно кожата над гърдата, а при втората прави два лунообразни разреза по хода на горната част на гърдата, за да успее да премахне подкожната мастната тъкан и излишна кожа и да приложи пудра за намаляване на кръвозагубата. Тъй като той е оценявал кръвозагубата като възможно усложнение е препоръчвал приложение на компресивна превръзка.⁽⁴³⁾

Когато медикаментозната терапия е неефективна особено в случаите с дълготрайна Г, ако гърдите нарушават ежедневната дейност на пациента и причиняват психологически или козметични проблеми или има подозрение за злокачествен процес, то тогава най-подходящо е хирургичното лечение.^(20, 22) То не се препоръчва при юноши преди завършване на пубертетното развитие поради опасност от рецидив на жлезистата пролиферация.⁽³⁸⁾ Наличието на затлъстяване не е контраиндикация за хирургично лечение, но изисква обсъждане и на липосукция. Целта на хирургичното лечение е да осигури на пациента нормален вид на торакса с минимален възможен белег. Обемът и видът на оперативната техника се определя от размерът на гърдите, от разпространението и пропорциите на различните компоненти – жлезиста тъкан и мастна тъкан и хлабавостта на прилежащата кожна гънка.⁽¹⁷⁹⁾ Най-често използваната техника е субкутанна мастектомия, която включва директна резекция на жлезистата тъкан чрез пери- или трансареоларен достъп, към което ако е необходимо може да се добави и липосукция.⁽¹¹²⁾ Разширена хирургична намеса включваща и резекция на кожата се налага при пациенти с високостепенна Г и при тези, които в следствие на значителна загуба на тегло се появява провисване на кожата. Препоръчва се да се проведе хистологичен анализ на отстранената жлезиста тъкан поради възможност за откриване на неподозирани тумори като вретеновидно-клетъчен хемангиоендотелиом или папилом в до 3% от случаите.⁽¹¹²⁾

Обемът на отстранената фиброгладуларна тъкан може да варира от няколко грама до над 1000 г, а на отстранената чрез липосукция мастна тъкан от 50 до над

1000 мл. Т.е. хирургичното лечение може да се приложи при Г с много голяма вариабилност на размерите.^(97, 141, 180) Усложнения на хирургичното лечение могат да бъдат неравност на контура на гърдите, развитие на хематом/сером, фиксация на зърното и ареолата към подлежащата тъкан, загуба на тъкан поради нарушено кръвоснабдяване, некроза или изравняване на мамилата, асиметрия на гърдите или хипертрофичен цикатрикс. В до 50% от случаите на хирургично лечение се докладва за незадоволителен от козметична гледна точка резултат.

11. Прогноза

Прогнозата по отношение на развитието на Г като цяло е благоприятна. Състоянието в голям процент от случаите е доброкачествено. Редки и единични са случаите на съчетание на Г и злокачествена трансформация на жлезистия епител намечени единствено при възрастни мъже.^(77, 156, 230) Общоприето е схващането, че когато се касае за първична ПГ се очаква, че във висок процент от случаите ще претърпи обратно развитие в рамките на 6–12 месеца^(26, 32), но може да персистира и до 18 месеца след появата си. Според някои автори това се наблюдава в 85–90% от случаите. Налице са обаче и данни, че продължителността на жлезистата пролиферация може да бъде над 24 до 36 месеца и колкото по високостепенна е Г, толкова по малка е вероятността тя да претърпи обратно развитие.⁽²⁵⁰⁾ Според скорошно лонгитудинално проучване на Mieritz et al. средната продължителност на ПГ е била 1,9 години⁽¹⁶²⁾, което е значително по-дълго от това, което се считаше в предходен период. При някои мъже Г възниква през пубертета и не претърпява обратно развитие и остава като персистираща такава. Според различни автори честотата на персистиращата ПГ сред мъжете с Г варира от 2,8%^(8, 161, 169, 175), а в проучване сред българското население проведено през 2019 година дори до 16,4%⁽¹⁸⁶⁾

Допълнителен фактор, който влошава прогнозата по отношение на регреса на паренхима на гърдите в случаите с ПГ е наличието на затлъстяване.

Когато гинекомастията е вторично развита се на фона на подлежащо лечимо състояние или е лекарствено индуцирана, то тя обикновено отговаря на отстраняването на причината ѝ.

12. Заключение

Гинекомастията е относително често нарушение. Причините за нейното развитие варират от доброкачествен физиологичен процес до редки неоплазми. Ето защо, за да се постави правилна етиологична диагноза е необходимо да се познават добре и да се разбират хормоналните фактори включени в развитието на гърдите.

Подобно на развитието на гърдите при момичета естрогените, заедно с РХ и IGF1 са нужни за развитието на гърди при мъже. И тъй като при мъжете съществува равновесие между естрогени и андрогени, всяко болестно състояние или медикамент, които повишават циркулиращите естрогени или понижават циркулиращите андрогени и съответно води до повишение на съотношението естроген/андроген, могат да индуцират развитие на гърди.

С оглед на голямото разнообразие от възможни причини за патологична Г включително и в детска и юношеска възраст, както и все още не напълно изясните механизми, по които ПГ се развива само при някои момчета и с оглед нарастващото влияние на затлъстяването върху физиологията на половите хормони е уместно да се провеждат задълбочени изследвания при пациентите в детска и юношеска възраст с развитие на Г.

III. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се уточни честотата и етиологията на Г сред хоспитализирани в клиника по ендокринология момчета и юноши и да се извършат наблюдение, хормонални изследвания и изследване на лептин при пациенти с пубертетна гинекомастия

За да се изпълни поставената цел се формулираха следните задачи:

1. Да се анализират хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД момчета за 10-годишен период (2009–2018) и да се определи честота на гинекомастия сред тях и в какъв процент от случаите е асоциирана със затлъстяване.

2. Да се определи етиологията на Г при момчета и юноши в изследваната група.

3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с гинекомастия (хоспитализирани в периода 2009–2018) година по следните параметри:

3.1. едно-/двустранност на гърдите

3.2. възраст на поява на Г

3.3. давност на наличието ѝ и след каква продължителност на симптомите се търси лекарска помощ

3.4. наличие на симптоматична Г – болка/дискомфорт, промяна в надлежаша кожа, наличие на секреция

3.5. анамнеза за наследственост

3.6. наличие на емоционален дискомфорт и довела ли е Г до промяна в навици на спорт и начин на обличане,

и да се сравнят с известни литературни данни.

4. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по следните клинични параметри:

4.1. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI и да се сравнят с контролна група момчета и юноши без Г на същата възраст и степен на пубертетно развитие

4.2. степен на пубертетно развитие по Танер

4.3. степен на Г

5. Да се изследват и сравнят с контролна група хормонални нива при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие (хоспитализирани за периода 2014–2018 година):

5.1. Т, E₂, отношението E₂/Т, нивото на SHBG, да се изчисли нивото на свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и отношението freeТ/E₂

5.2. гонадотропни хормони FSH и LH, и Prl

5.3. Да се оцени въглехидратна обмяна – нивото на кръвна глюкоза, базален и стимулиран при ОГТТ инсулин, индекса на инсулинова резистентност (Homeostasis model for assessment of Insulin resistance – HOMA-IR) и да се потърси значението им за развитие на ПГ

5.4. Да се изследва нивото на серумен лептин при пациенти с ПГ в различна степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост и с наднормено тегло и затлъстяване, да се анализира и сравни с нивото му при контролна група.

6. Да се потърси наличието на корелация между:

6.1. Степента на охраненост при момчетата с ПГ и половите (Т, E₂, отношението Т/E₂, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeТ/E₂) и гонадотропните хормони (LH, FSH) през различните етапи на пубертетно развитие.

6.2. Нивото на лептин при момчетата с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие и половите хормони (Т, E₂, отношението Т/E₂, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeТ/E₂).

7. Да се проследи динамиката на промяна на серумното ниво на Т, Е₂, Т/Е, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI и freeТ/Е₂ при момчетата с ПГ в различните стадии на пубертетно развитие, да се сравни с промените в контролните групи и да се потърси връзка с развитието и персистирането на ПГ.

8. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по следните показатели:

8.1. възраст, възраст на развитие на ПГ и давност

8.2. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS_h, Т/Р, SDS_{BMI}

8.3. хормонални показатели: Т, Е₂, Т/Е₂, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, freeТ/Е₂, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ;

9. Да се потърсят рисковите фактори за развитие и за персистиране на ПГ.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

В настоящия дисертационен труд са обхванати преминалите през Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ пациенти за десетгодишен период от 2009 до 2018 година включително. За този период са хоспитализирани общо 2326 момчета и юноши. При 180 случая хоспитализацията е по повод развитие на Г. Някои от пациентите са хоспитализирани двукратно, а в отделни случаи е налице и трикратно хоспитализация. Ето защо реалният брой пациенти с гинекомастия е 157. Анализът по отношение на етиологията, възрастта на появата ѝ, давността на симптомите преди преглед и консултация, наличието на симптоми и влиянието ѝ по отношение на начин на обличане и спорт е направен върху 157 пациенти.

В групата с физиологична пубертетна гинекомастия отделни момчета са хоспитализирани в различни стадии на пубертетно развитие, които се характеризират с различни хормонални нива, а при някои от пациентите е регистрирана и промяна в степента на охраненост. Тъй като част от задачите в този труд са посветени на влиянието на наднормено представената подкожна мастна тъкан и образуването в нея адипокин – лептин върху развитието на жлезиста пролиферация на гърдите, а други задачи са фокусирани върху промените, които настъпват в хормоналните нива през различни стадии на пубертета някои пациенти са разгледани като отделни случаи в различните си етапи от растеж и пубертетно развитие и при различни антропометрични показатели.

Групата с ПГ включва 110 момчета хоспитализирани в споменатия 10-годишен период (2009–2018 година). В този период в СБАЛДБ през 2014 година настъпи промяна в методът на анализ на серумните хормонални маркери от методът ELISA се премина на хемилуминисцентен метод Immulite 2000 Siemens Diagnostics. Ето защо анализът на хормоналните нива и търсените зависимости е направен на по-малка

група от момчета с ПГ – 95 момчета, хоспитализирани в периода (м. Юни 2014 година–м. Декември 2018 година). При част от пациентите, тези хоспитализирани за последните две години от периода (2017–2018 година) е проведено изследване и на нивото на серумен лептин – 50 момчета с ПГ. Антропометрични показатели, хормоналните нива, показателите на въглехидратната обмяна и серумното ниво на лептин са сравнени с контролна група от 64 момчета.

2. Методи

2.1. Анамнестични данни

Пациентите са анализирани по следните анамнестични данни– възраст на поява на Г, давност на наличието ѝ преди да се потърси консултация и преглед от лекар, наличие на фамилна обремененост, наличие на симптоми – болка, чувствителност или дискомфорт, промяна в надлежащата кожа или секреция и дали развитието на Г е довело да промяна в начина на обличане, отказ от спорт или емоционален дискомфорт изразен в чувство на срам и неудобство.

2.2. Физикален преглед и антропометрични показатели

Анализ на пациентите и контролната група бе направен по антропометрични показатели – ръст, тегло, обиколка на талия (измерени с едни и същи калибрирани уреди – фиксиран на стената ръстометър, болнична везна и сантиметър) и изчислените индекси на стандартно отклонение за ръст (SDSh) тегло (SDSw), отношението талия/ръст (Т/Р), като маркер за абдоминално затлъстяване, индексът на телесна маса (Body mass index, BMI) по формула – тегло, кг/ръст, м² и индексът на стандартно отклонение за индексът на телесна маса (SDS_{BMI}). За референтни стойности са използвани данните за българската популация: „Физическо и пубертетно развитие на български деца от 0 до 18-годишна възраст“, Надежда Станимирова, Лилия Пенева, Ценка Балтова, София 2007. Пациентите бяха оценени и по други показатели от физикалният преглед – едностранност или двустранност на развитието на Г, степен на

Г от T1 до T4, според критериите на Cordova и Moschella⁽⁴⁸⁾, степен на пубертетно развитие по Танер. Тестикуларният обем бе измерен с орхидометър на Прадер.

Определено е наличието на Г, чрез метода на палпация. Пациента е легнал по гръб с ръце над главата или зад тила. Изследващият поставя пръстите си –палец и показалец от двете страни на гърдата, така че мамилата да бъде точно по средата под тях и бавно започва да ги приближава един към друг. При истинската Г се усеща ивица от плътна и плъто-еластична жлезиста тъкан, която е симетрична на зърното и ареолата. При псевдогинекомастията пръстите се срещат при зърното. При няколко момчета, поради наличие на съмнение относно наличие на жлезист паренхим е използван и ехографски метод за потвърждение или отхвърляне на наличието на Г. За наличие на Г бе възприето размер над 2 см в диаметър.

Степента на развитие на Г бе определена спрямо критериите на Cordova⁽⁴⁸⁾:

1-ва степен – Увеличен диаметър и протрузия ограничена до ареоларния диаметър

2-ра степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е над инфрамамарната гънка

3-та степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е на същата височина или на не повече от 1 см под инфрамамарната гънка;

Може да се вкл. Г с туберозна форма

4-та степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е повече от 1 см под инфрамамарната гънка

С оглед определяне на охранеността на момчетата и разпределянето им в групи с нормална степен на охраненост, наднормено тегло и затлъстяване бе използван показателят обиколка на талията. Като критерий за затлъстяване бяха взети обиколка на талията над 90-ти перцентил или повече от 94 см (критерият за възрастни

според IDF).⁽²⁴⁷⁾ При липса на този показател сред данните като критерий бе взет $SDS_{BMI} > 2$ (или повече от 95 перцентил)⁽²²⁹⁾ или повече от 30 kg/m^2 .

Лабораторни методи

С оглед целта и задачите на дисертационния труд са изследвани следните серумни хормонални нива: Testosterone (T), Estradiol (E_2), Sex hormone binding globulin (SHBG), Luteinising hormone (LH), Folicule stimulating hormone (FSH), Prolactin (Prl). Изследванията са извършени в Клинична лаборатория на СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ ЕАД посредством апарат Simens Immulite 2000. Използван е хемилуминисцентен метод за детекция. Апаратът използва специфично за всяко изследване антитяло или покрити с антиген полистиренови зърна като твърда фаза. Тези зърна се разпределят в специално проектирана епруветка за протичане на реакция, която служи като съд за процесите на развитие на инкубацията, измиването и процеса на развитие на сигнала. След като пробата се инкубира с белязан с алкална фосфатаза реагент, реакционната смес се отделя от зърното чрез завъртане на реакционната епруветка с висока скорост по вертикалната ѝ ос. Течността се прехвърля в коаксиална камера за изсмукване, която е неразделна част от станцията за измиване състояща се от зърна и тръби. Посредство четири дискретни измивания в рамките на секунди се постига последователно обработването на реакционните тръби с фиксирана продължителност. Мънистата остават в епруветката за реакция без остатъчен несвързан субстрат на изследване. Следващ етап е количественото определяне на свързания субстрат с помощта на диоксетанов субстрат за производство на светлина. Тази светлина се излъчва, когато хемилуминесцентният субстрат реагира с алкалната фосфатаза, свързана със зърната. Количеството излъчвана светлина е пропорционално на количеството анализиран субстрат, който първоначално присъства в пробата. Тази светлинна емисия се регистрира от тръбата на фотоумножителя и резултатите се изчисляват за всяка проба.

Въз основа на получените стойности на Т и SHBG бе изчислен посредством формула свободния андрогенен индекс (Free Androgen Index, FAI). При индивидите от мъжки и женски пол повече от 50% от общият циркулиращ Т е свързана със SHBG, а по-голяма част от останалия е свързана с молекулата на албумина.^(95, 123, 235) Свързаният със SHBG тестостерон не е наличен за непосредствено взаимодействие с интрацелуларно разположените рецептори за стероидни хормони и образуване на комплекси поради изключително високия афинитет на SHBG за свързване с Т⁽²³⁵⁾. По този начин SHBG свързания Т реално се приема за биологично неактивна фракция. Албуминът има много по-малък афинитет за свързване с молекулата на Т, но поради високата си плазмена концентрация на практика свързва много голяма част от останалия Т.^(95, 154, 235) Бързата дисоциация на слабо свързания Т от молекулата на албумина, в комбинация с релативно дългото транзитно време на преминаващият през капилярната мрежа на таргетните тъкани албумин води до наличност на практика на всичкият албумин свързан Т за взаимодействие със стероидните рецептори⁽¹⁵⁴⁾. Сумарното количество на свободния и свързания с албумин Т се обозначава като бионаличен Т. Концентрацията на Т в различните му свободни и свързани форми в основата си е функция от концентрацията на общия Т и от релативните концентрации на SHBG и албумина. Съответно на това може да бъде предвидено, че релативно покачване на нивото на SHBG ще доведе до намаление както на свободния така и на бионаличния Т за дадена концентрация на общия Т. Свободният андрогенен индекс може да бъде използван за преценка на количеството физиологичен биоактивен Т.^(95, 235) Този индекс се изчислява като отношение на общия Т разделен на SHBG (и двата показателя са представени в едни и същи единици) и умножен по 100, за да даде цифрен израз сравним в нивото на серумната концентрация на свободен Т.^(28, 227, 235, 236)

При част от пациентите (50 момчета с пубертетно развитие) и при контролната група бе изследвано и серумното ниво на лептин. На всички пациенти бе взета 2 ml

проба от венозна кръв сутринта в часови интервал от 7.30 до 08.30 ч. и бе отделен серум. Серумите бяха замразени веднага след отделянето им на (-20°C) до анализа на нивото на лептин. Серумното ниво на лептин бе изследвано съгласно спецификациите на производителя на ELISA Human Leptin Serum, DiaSour, Белгия. Взетия биологичен материал (кръв) от пациенти и контролна група се изследва по метод ELISA. ELISA предствлява имунохимично определяне на сандвичев принцип – с двойка поликлонални антитела срещу човешки лептин - едното антитяло е свързано към солидната фаза, а другото е натоварено с ензим - пероксидаза. Използвания субстрат е тетраметил бензидин (ТМВ) и водороден прекис. Тетраметилбензидина играе роля на донатор на водородни йони – под действието на пероксидазата водородният прекис с отдадените водородни йони се трансформира във вода като тетраметилбензидина преминава от редуцирана в окислена форма, която е цветно сединение – получава се продукт с интензивно жълта оцветка, правопрпорционална на количеството лептин в пробата. Отчитането на абсорбцията е бихроматично – на 450 и 630 нм. Определянето на концентрацията на лептин се извършва с помощта на построена с 6 стандарта калибрационна крива, която е проверена с контролни материали в две нива. Възможната за детекция най-малка концентрация на серумен лептин е 0,04 ng/ml. Интра- и интертестовият коефициент на вариабилност е съответно 3,5% и 10,2%. Всички проби бяха тествани двукратно.

При пациентите и контролите с наднормено представена подкожна мастна тъкан и затлъстяване и при някои от пациентите и контролите с нормална степен на охраненоост е изследвана кръвна глюкоза и инсулин (от венозна кръв) на гладно и на 120 мин от стандартизиран орален глюкозо-толерантен тест проведен със 1,75 г глюкозен монохидрат/кг т.м. (до максимално количество 75 г.) разтворен в 200 мл вода. Серумното ниво на кръвна глюкоза и инсулин е определено в Клинична лаборатория на СБАЛДБ „Проф. И. Митев“ ЕАД посредством биохимичен анализатор и хемилуминисцентен метод на апарат Simens Immulite.

При 5-ма пациенти бе проведено и цитогенетично изследване за определяне на кариотип с оглед уточняване на Диагноза Синдром на Klinefelter (46, XXY) в Лаборатория по цитогенетика към СБАЛДБ „Проф. И. Митев“.

2.3. Статистически методи

За обработка на данните от дисертационния труд е използван специализиран статистически пакет SPSS (Statistical Package for Social Sciences) версия 13.0. Използваното критично ниво на значимост на резултатите е $\alpha=0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната стойност на нивото на значимост (p) е по-малка от α .

Използваните статистически методи и анализи включват

- **Дескриптивна статистика**
 - средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция;
 - стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването;
 - честотни таблици – *абсолютни честоти* (n) – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.
- Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
- Т-тест при една извадка (One-Sample t-test) – при сравняване на средната на една извадка с константа (очаквана популационна средна), когато сравняваната променлива е с нормално разпределение.
- Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при сравняване на две независими групи, когато сравняваната променлива е с нормално разпределение.

- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Корелационен анализ – за оценка на връзката между две количествени променливи. Непараметричен корелационен коефициент на Спирмън (Spearman Correlation)
- Бинарна логистична регресия

V. РЕЗУЛТАТИ

Задача 1. Да се анализират хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД момчета за 10-годишен период (2009–2018) и да се определи честота на гинекомастия сред тях и в какъв процент от случаите е асоциирана със затлъстяване.

В настоящия дисертационен труд е обхванат период от 10 години (от 2009 до 2018 година включително) и преминалите през Клиника по ендокринология хоспитализирани пациенти. За този период в клиниката са извършени хоспитализации на 2326 момчета, от тях – 180 хоспитализации на момчета с Г (7,7%) и 801 (34,45%) по повод на затлъстяване. Трябва да се отбележи, че както в общата група така и в групата с Г има повторни хоспитализации. От момчетата с Г – 138 (76,67%) са диагностицирани и със затлъстяване и 6 (3,33%) момчета са били с наднормено тегло, т.е. 4/5 от момчетата с гинекомастия са били с наднормено тегло или затлъстяване и едва 36 момчета с Г са били с талия под 90 p (респективно <94 см) или $SDS_{BMI} < 2$ (<95 p), което е 20%.

Задача 2. Да се определи етиологията на Г при момчета и юноши в изследваната група.

За споменатият 10-годишен период преминалите болни с Г са 180, но някои от пациентите са хоспитализирани повторно, поради което реално преминалите момчета и юноши са по-малко (157 пациента). Анализът на данните по отношение на етиологията на Г е направен върху реален брой пациенти. От изследваните и наблюдавани в клиниката момчета с Г при 12 (7,64%) момчета гинекомастията се бе развила преди 9-годишна възраст без други белези на пубертетно развитие. Средна възраст на появата на гърди е 7,53 години (от 0,67 до 9 г.в.). В тази група при 10 от момчетата бе установено затлъстяване, а 2 са били с нормално тегло. При 9 момчета гинекомастията бе двустранна, а при 3 едностранна. От направените изследвания

като най-честа причина бе установен повишеният E_2 (при 6-ма пациенти, 50.0%), като 5 от тях са били и със затлъстяване. От групата с повишен E_2 има едно момче и с повишен пролактин, при прием на Рисперидон и Натриев валпроат и при един от пациентите се регистрира и изпреварващо костно съзряване (с 2,5 г.). При още 3 момчета, с Γ и затлъстяване, но без да е измерен повишен E_2 бе регистрирана изпреварваща костна възраст, съответно с 2–2,5 г., 2,5–3 г., и 2,5 г. и следователно костно съзряване съответно на нормално начало на пубертета при момчета (12–13 години) и възрастта, в която честотата на Γ е най-голяма по литературни данни. При едно момче с нормално тегло и висок E_2 се подозира повишена ароматазна активност при нормално количество на ензима, но не сме имали възможност да я докажем до момента. При 2 момчета въпреки проведените изследвания не бе установена причина за развитието на Γ .

При останалите 145 момчета Γ се е развила след 9-годишна възраст тоест възрастта, в която обичайно се наблюдава развитие на пубертетни белези и при наличие на някой/някои белези на пубертетно развитие. При 8 от момчетата от направените изследвания е регистрирана първична или вторична тестикуларна увреда и съответно развитие на хипергонадотропен хипогонадизъм (5,09%). Тази група включва 4 момчета със Синдром на Klinefelter (с класически кариотип 46, XXУ). При един пациент бе установено нарушение в половата диференциация с едностранен крипторхизъм, хиполастичен скротум и хипоспадия и с кариотип с две линии 46, XX(25)/47, XXУ(5), при което от образна диагностика са регистрирани гонади с характеристика на тестикуларна тъкан, а от стимулационен тест с β -HCG е отчетено повишение на серумното ниво на Т и въпреки наличието на повишен E_2 липса на покачване след стимулация. Едно момче от групата е с вроден двустранен крипторхизъм, при нормално оформени мъжки гениталии и липса на тестикуларна тъкан от образни изследвания, както и липсващ отговор от стимулация с β -HCG и преценен като Vanishing testis syndrome (Синдром на изчезващия тестис) или Testicular

regression syndrome, едно момче е с придобита увреда на тестисите в следствие ALL-B cell, с тестикуларен рецидив и проведено лъчелечение на тестиси и един пациент е с вроден едностранен крипторхизъм и оперативно отстранен на 4-годишна възраст единствен тестис в следствие торзио и некроза.

Трета група пациенти са тези с Хипогонадотропен хипогонадизъм – общо 9 момчета (5,73%). В тази група пациенти при двама (1,27%) се установи и хипоосмия от централен тип, тоест се уточни Синдром на Калман, а едно момче е с хипогонадотропен хипогонадизъм и нормално обоняние. При този пациент и при едно от момчетата с Kallman syndrome, освен това е налице и 3 с повишено ниво на E2, което в съчетание с ниското предпубертетно ниво на Т е довело до развитие на Г. Още 5 момчета (3,18%) са диагностицирани с конституционално изоставане в растежа и пубертетното развитие (КИРПР), изоставашо костно съзряване и съответно ниско за календарната възраст ниво на Т, но добър отговор от стимулация с β -НСГ, като при 4 от тях е регистрирано и 3 и повишено ниво на E2. При едно момче бе регистрирано изоставане в растежа, костното съзряване и пубертетното развитие, както и хипофизна жлеза с намалени размери от образна диагностика и уточнена диагноза Хипопитуитаризъм.

Повишената секреция на Prl участва в патогенезата на развитието на Г по два механизма. Високите нива на Prl подтискат секрецията на гонадотропни хормони и водят до хипогонадизъм, а същевременно коекспресираниите рецептори за Prl заедно с PR в жлезният паренхим, намаляват броя на Т рецептори на ниво паренхим на гърдите и потенцират пролиферацията му, особено ако е налице и повишено ниво на естрадиол. Ето защо бе изследвано нивото на пролактин при момчетата и юношите с Г. Повишено ниво на пролактин бе намерено при 19 момчета (1 момче от групата с предпубертетна Г), а останалите с различна степен на пубертетно развитие. Г при момчето в предпубертетна възраст вероятно е резултат от действието на няколко фактора и той е описан в предходната група – предпубертетно развитие, (съответно

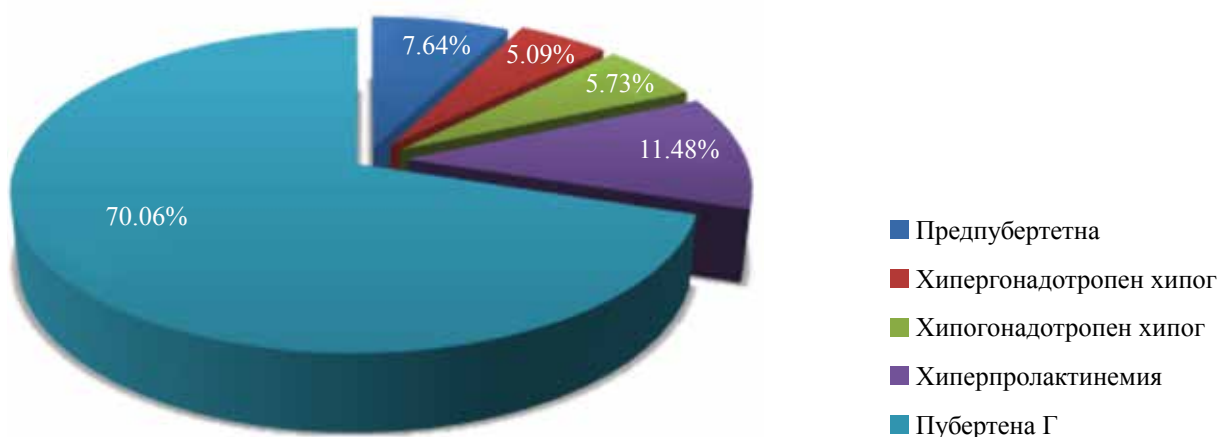
на това ниско Т ниво, затлъстяване, повишен E_2 и употреба на медикаменти, които повишават секрецията на Prl). От тази група при още две момчета (1,27%) има анамнестични данни за употреба на медикаменти, които могат да доведат до развитие на хиперпролактинемия (Конвулекс, Рисперидон, Палиперидон, Кветиапин и Халоперидол). При едно от тях са налице данни от образна диагностика за микроаденом на хипофизната жлеза. При едно момче повишеното ниво на пролактин бе установено заедно с повишен TSH в следствие на недиагностициран АТ на Хашимото. При 3 момчета (1,91%) хиперпролактинемията бе значителна и бе довела до понижени нива на гонадотропните хормони. При 2 от тях повишеният Prl бе довел и до закъснение в пубертетното развитие. При едно от тези момчета бе доказана чрез МРТ хиперплазия на аденохипофизата. При останалите 13 момчета, бе установен повишен в различна степен Prl. При 6 от тях хиперпролактинемията бе в съчетание с повишен E_2 , но без отклонения в гонадотропните хормони. При нито едно от тези 13 момчета не бе установена хиперплазия на аденохипофизата.

При 110 момчета (70,06%), не бе установена друга причина за развитието на Г, поради което тя бе приета за физиологична пубертетна.

Уместно е да се отбележи, че от всички 145 момчета с развитие на гинекомастия в пубертетна възраст при 24,13% (n=35) е диагностицирана причина различна от пубертета за развитието на Г.

Не бяха установени момчета с гинекомастия в следствие тумори, хипертиреоидизъм, хронична чернодробна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване.

Графика 1. Разпределение по групи причини за развитие на гинекомастия



Графика 2. Детайлно разпределение по причини за развитие на Г

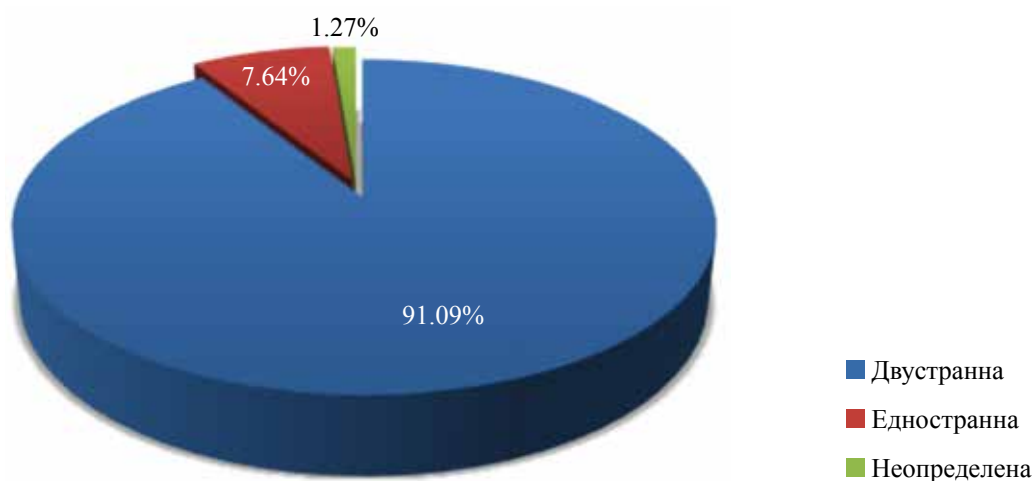


Задача 3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с гинекомастия по следните параметри:

3.1. Едностранност или двустранност на развитието на Г

При повечето момчетата нарастването на жлезист паренхим на гърдите е двустранен процес, но при около 1/5 до 1/4 от случаите според литературните данни

се развива едностранно, без да има обяснение за това явление. Изследваната група момчета и юноши бе анализирана по този показател. От цялата група 143 момчета (91,08%) бяха с двустранност на процеса, при 12 (7,64%) Г бе едностранна и при две момчета не бе описано. Разпределена по групи спрямо етиологията: при предпубертетните момчета при 9 Г бе двустранна, а при 3 едностранна, при всички 8 юноши с хипергонадотропен хипогонадизъм и 9-мата с хипогонадотропен хипогонадизъм се намери двустранна Г. От 19-те момчета с повишен пролактин едно е включено в предходна групи, тъй като са налице 2 фактора за развитието на Г, при останалите 18 само едно е с едностранна, а при 17 е описано двустранно развитие на паренхим на гърдите. Разпределението при момчетата с ПГ е следното – 8 (5,1%) са с едностранна Г и останалите 102 (94,9%) процесът е двустранен.



Графика 3. Разпределение по едно- или двустранност на гинекомастията

3.2. Възраст на поява на Г

В изследваната група момчета и юноши с Г при 7,64% (n=12) тя бе настъпила на възраст преди 9 години тоест е предпубертетна със средна възраст 7,53 години (0,67–9 години), при останалите 92,36% (n=145) момчета развитието на гърди е във възраст характерна за пубертетно развитие.

Средната възраст на поява на Г по време на пубертета е 12,04 години (от 9,33 до 16,92 години). Разпределена по групи спрямо етиологията на пролиферацията

на паренхима на гърдите е както следва: при момчетата с хипергонадотропен хипогонадизъм – средно 13,57 години (10–16,25), с хипогонадотропен хипогонадизъм 12,77 години (10,5–14 години), при момчетата с хиперпролактинемия – 12,06 години (9,33–15,25) и при момчетата с ПГ – 11,85 години (9,33-16,92 г).

Табл. 4. Възраст на възникване на Г при момчета в пубертетна възраст

Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Възраст на възникване на ПГ	104	11,85	11,94	1,30	9,33	16,92
Възникване ХиперГ ХипоГ	8	13,57	13,29	1,97	10,00	16,25
Възникване ХипоГ ХипоГ	10	12,77	13,25	1,23	10,50	14,00
Хиперпролактинемия	18	12,06	12,00	1,65	9,33	15,25
Общо	140	12,04	12,00	1,44	9,33	16,92

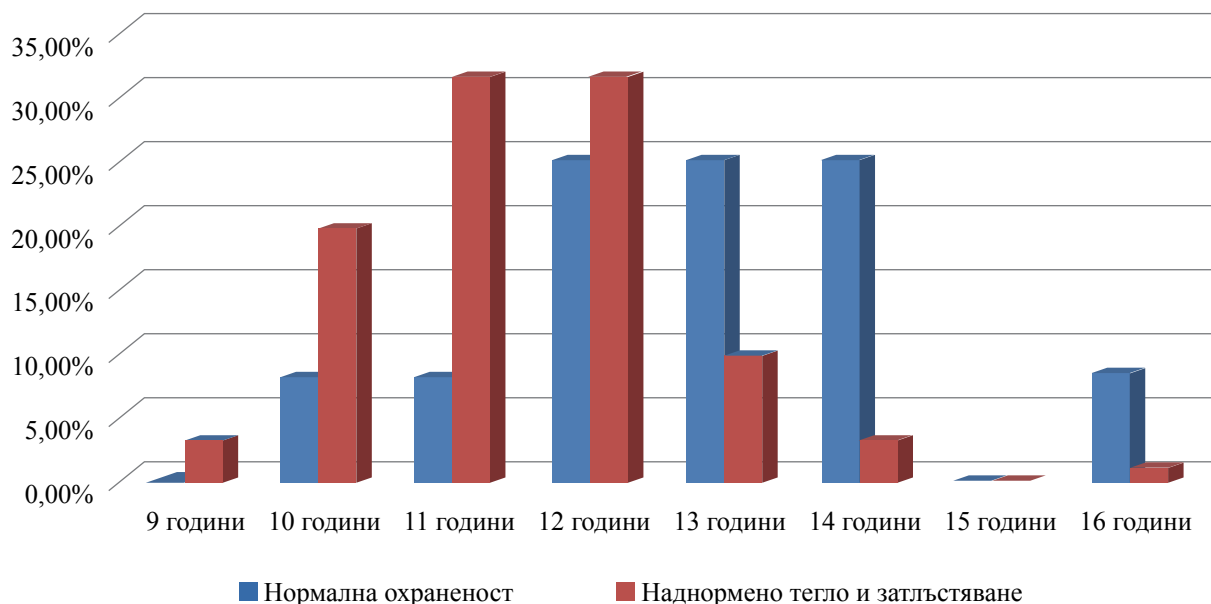
С оглед на факта, че Г с различна етиология от физиологичната пубертетна също възниква в пубертетна възраст бе потърсено наличие на статистически значима разлика между средната възраст за ПГ и всяка една от групите по отделно. Сигнификантна разлика във възрастта на поява на Г бе намерена между ПГ и ХиперГ Хипогонадизъм ($p=0,006$) и ПГ и ХипоГ Хипогонадизъм ($p=0,028$), както и между ХиперГ хипогонадизъм и групата с Хиперпролактинемия ($p=0,034$).

Отделен анализ бе извършен по отношение на групата с ПГ. С оглед влиянието на наднормено представената мастна тъкан върху костното съзряване и началото на пубертета групата с ПГ бе разделена на две – момчета с нормална степен на охраненост ($n=12$) и такива с наднормено тегло и затлъстяване ($n=93$). Началото на ПГ при момчетата с нормалната степен на охраненост е 13,13 г., а при момчетата с наднормено тегло и затлъстяване е 11,69 години. ($p<0,001$)

Двете групи момчета с ПГ бяха анализирани и по възрастово разпределение. В групата с нормално тегло по 3 момчета са развили Г на 12, 13 и 14-годишна възраст и по 1 на 10, 11 и 16-годишна възраст. В групата с наднормено представена подкожна мастна тъкан има отчетливо по голям брой на момчета в по-малките възрасти- по

29 момчета са развили Г на 11 и 12 год. възраст, 18 момчета –на 10 години, 9 –на 13 години, по 3 момчета на 9 и 14 години и 1 на 16-годишна възраст.

Графика 4 Разпределени по възраст на развитие на групата с пубертетна гинекомастия



Задача 3.3. Давност на наличието ѝ и след каква продължителност на симптомите се търси лекарска помощ

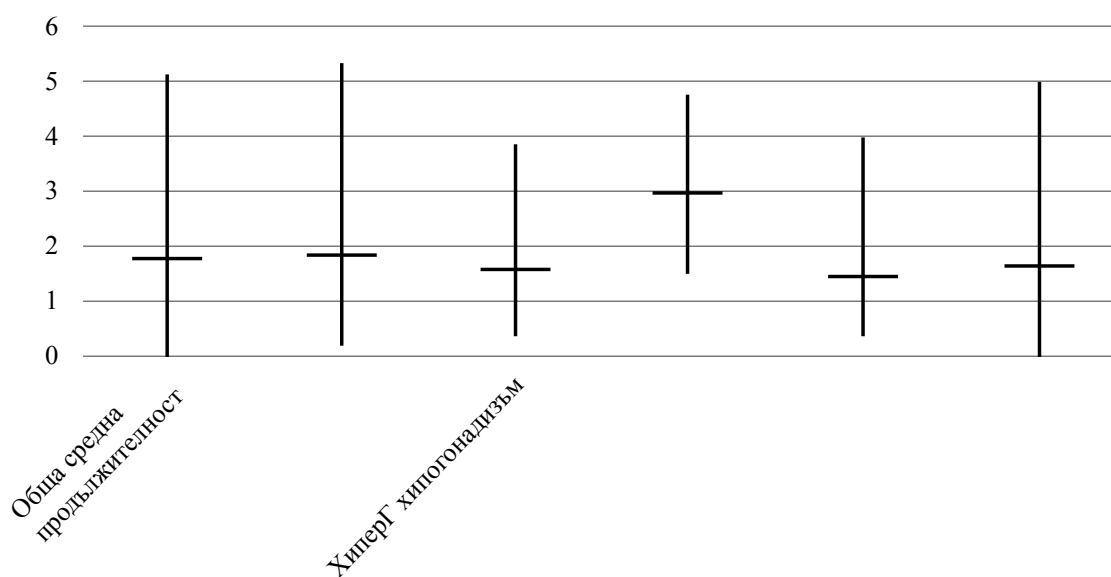
Развитието на гърди преди появата на други пубертетни белези винаги е патологична проява. Както бе описано по-горе понякога Г, която възниква в пубертетна възраст е физиологично явление, но в други случаи е симптом на подлежащо заболяване. Ето защо е важно, когато възникне такова състояние момчето или юношата да бъде прегледан и консултиран със специалист възможно най-скоро. С оглед на това потърсихме информация относно продължителността на Г преди да се потърси лекарска помощ.

Общо за всички момчета и юноши с Г средна продължителност на симптомите преди да се потърси лекарска помощ по този повод е 1,74 години.

Разпределена по групи – предпубертетните деца са консултирани със специалист след 1,91 години (1 година 11 месеца) с вариабилност от 0,12 до 5,33 години, а общо за групата с Г възникнала през пубертетната възраст средната продължител-

ност на наличието на симптомите е 1,73 години. Разпределена по групи – момчетата с Хипергонадотропен хипогонадизъм са потърсили консултация по този повод след 1,65 г. (0,25–3,83), значително по-късно след 2,94 години тези с хипогонадотропен хипогонадизъм (1,42–4,83 г.), с по-кратка давност са били симптомите при групата с хиперпролактинемия – 1,46 (0,25–3,92г), а средно за истинската ПГ без друга подлежаща причина е 1,66 години (0,04–5 г.)

Графика 5 Средна давност на Г преди лекарска консултация



Потърсено бе наличие на статистически значима разлика между давността на симптомите между отделните групи, както и на всяка една от групите спрямо средната обща продължителност на симптомите. Статистически значима разлика бе намерена между групата с Хипогонадотропен хипогонадизъм (2,94 г.) и групата с Хиперпролактинемия (1,46 г.) ($p=0,005$) и между групите с Хипогонадотропен хипогонадизъм и с ПГ ($p=0,004$) и не бе открита значима разлика между средната за цялата група давност на симптомите (1,74 г.) и всички останали подгрупите, с изключение на групата с Хипогонадотропен хипогонадизъм ($p=0,006$), при която средната продължителност е значимо по-голяма.

Анализ бе направен и спрямо фазата на развитие на жлезният паренхим на

гърдите – ранна пролиферативна (до 6-тия месец), преходна (6-12 месец) и фиброзна (след 12-ти месец) с оглед възможността да се анализира причината довела до консултация със специалист, както и наличието на възможност за терапевтично повлияване. Момчетата и юношите бяха разделени по групи спрямо причината за развитие на гърди и давността (табл. 5).

Табл. 5 Разпределение спрямо фазата на развитие на гинекомастия по групи в зависимост от етиологията

Група/Давност на Г	<6 месеца	6–12 месеца	>12 месеца
Предпубертетни	3 (25%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
ХиперГ Хипогонадизъм	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50%)
ХипоГ Хипогонадизъм	-	-	10 (100%)
Хиперпролактинемия	5 (29,4%)	3 (17,6%)	9 (52,9%)
Пубертетна Г	25 (24%)	25 (24%)	54 (52%)
Общо	36 (23,89%)	31 (20,51%)	84 (55,6%)

Общо 36 момчета са потърсили консултация и изследвания в ранната пролиферативна фаза, по-малко (n=31) са се консултирали в преходната и най-много – 84 в късната фиброзна фаза от развитието на гърди.

Известно е, че ПГ претърпява обратно развитие в рамките на период от 12 до 36 месеца след появата ѝ и, че вероятността за обратно развитие след 3-та година е минимална и е толкова по-малка, колкото по-високостепенна е ПГ⁽²⁵⁰⁾. Ето защо от групата с ПГ с давност над 12 месеца (54 момчета), бе намерен броят на тези с давност на симптомите над 3 години – 26-ма пациенти тоест около 25% от всички момчета с ПГ има голяма вероятност да останат с персистираща пубертетна гинекомастия. От тях след 36 или повече месеци 1-ва степен имат 2 момчета (7,69%), 2-ра степен – 4-ма (15,38%), 3-та степен – 5-ма (19,23%) и при 14 момчета (53,85%) Г е високостепенна отговаряща на 4-та степен. При едно момче не е била определена степента на развитие на гърдите. Едно от момчетата с 1-ва степен е претърпяло обратно развитие от 3-та и едно е с регрес от 4-та до 2-ра степен.

Задача 3.4. Наличие на симптоматична Г – болка/дискомфорт, промяна в надлежаша кожа, наличие на секреция

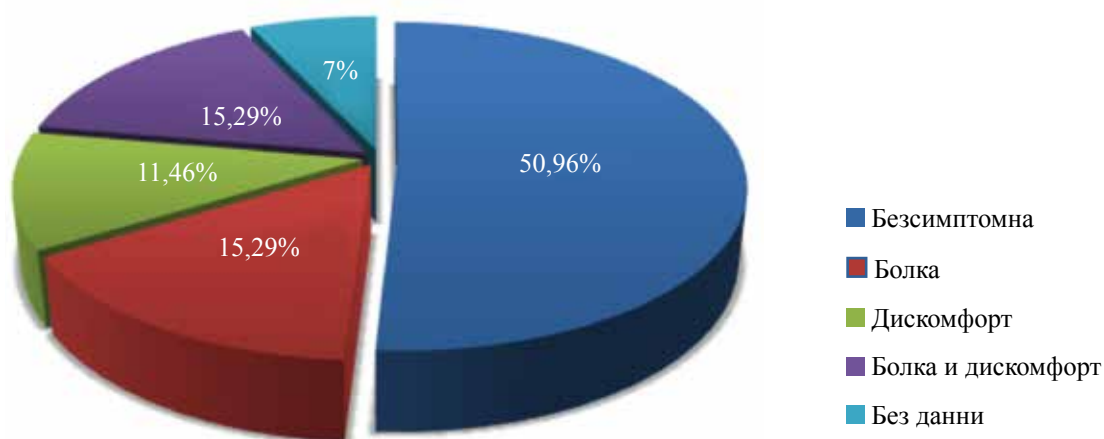
Изследваните момчета и юноши бяха разпитани за наличие на симптоми към момента на хоспитализация или в предходен период.

При нито един пациент не бе установена промяна в надлежашата кожа и само при едно момче имаше анамнестични, но не и клинични данни към момента на преглед за изтичане на секрет при натиск върху мамилата. От проведените изследвания на бе доказана хиперпролактинемия и наличие на аденом на хипофизната жлеза. От друга страна нито едно от момчетата с повишен Prl не е имало данни за наличие на секрет от мамилата.

По отношение на данните за болка и дискомфорт 80 (50,96%) от момчетата не съобщаваха за наличие на такива симптоми, 24 (15,29%) по скоро определяха усещане за болка, 18 (11,46%) момчета определиха усещането като дискомфорт и 24 (15,29%) като смесено усещане за на дискомфорт и определни моменти болка. При 11 (7,0%) момчета липсват анамнестични данни за тези симптоми.

Симптомите като болка и дискомфорт не зависят от етиологията на Г и са типични за ранната пролиферативна фаза. Очаква се да преминат през късната фиброзна фаза. Затова бе потърсена връзка между наличието на симптоматична Г и давността на развитието ѝ. При 66 от 157 пациенти бе съобщена болка, дискомфорт или и двете. Средната продължителност на наличието на Г при тези пациенти преди консултация е 0,88 г (~10,5 месеца). При групата без симптоми средната продължителност на наличието на Г е 2,38 години, тоест както се очаква значително по-дълго, като при сравнение между двете групи е налице статистическа значимост ($p < 0,001$)

Графика 6. Наличие на симптоми и разпределение



Задача 3.5. Анамнестични данни за наследственост

Семействата на пациентите бяха разпитани за наличие на гинекомастия при родственици от мъжки пол- баща, дядо, чичо, брат, братовчед. При 40 от пациентите такава информация липсва. При 27 от момчетата е налице анамнеза за поне един родственик с Г, а при останалите 88 пациента родителите са отrekli наличие на наследственост. Разпределен по групи показателят наследственост има следната характеристика:

Табл. 6. Разпределение по данни за наследственост

	Предпубертетна Г	ХиперГ Хипог	ХипоГ Хипог	Хиперпролактинемия	ПГ	Общо
Не	7 (77,78%)	8 (100%)	9 (100%)	11 (84,62%)	54 (70,13%)	89 (76,72%)
Да	2 (22,22%)	-	-	2 (15,38%)	23 (29,87%)	27 (23,28%)

Задача 3.6. Наличие на емоционален дискомфорт и довела ли е Г до промяна в навици на спорт и начин на обличане

Гинекомастията се изразява в поява на полов белег типичен за противоположния пол и най-често възниква във възраст, която е свързана с развитието на идентичност и себеутвърждаване. Появата на такъв белег би могла да разтревожи момчетата и юношите по няколко причини и да доведе до притеснение и страх свързани с

развитието на гърдите в следствие на потенциално сериозните заболявания или да създадат емоционален дискомфорт и чувство на различност от връстниците, както и до ограничаване на социалните контакти и участието в спортни занимания, особено групови спортове. Ето защо на пациентите или техните родители бяха зададени въпроси относно наличието на емоционален дискомфорт и дали нарастването на гърдите е довело до промяна в навици на спорт и начин на обличане. Имайки предвид, че голяма част от момчетата с ПГ страдат и от затлъстяване, в случаите, в които Г е довела да отказ от спортуване това има негативен ефект върху редуцията на тегло и подобрене на метаболитните нарушения. При някои от момчетата и юношите развитието на гърди е довело до комплексни промени и са давали повече от един отговор, ето защо сумарно отговорите са повече от броя момчета. Разделихме пациентите на две основни групи – спрямо степента на охраненост: със затлъстяване или наднормено тегло (132-ма пациенти) и слаби (25-ма). Въпроси бяха зададени относно: **1.** чувство на срам, смущение от външния вид и намалено самочувствие, притеснение или тревожност; **2.** дали развитието на Г е повод за преглед и постъпване в клиниката за изследвания; **3.** дали е станала причина да спре да спортува; **4.** причина ли Г да промени дрехите, които носи; съответно има момчета и юноши, които са дали негативен отговор на тези въпроси, както и малка група, които са отказали да отговарят на въпроси относно емоционалното състояние и навиците си.

Табл.7. Разпределение според наличие на ефект на Г върху емоционалното състояние и навиците

	Наднормено тегло/ затлъстяване (n=132)	Нормално тегло (n=25)
1. срам, смущение/намалено самочувствие, притеснение/тревожност	67	17
2. повод за преглед и изследвания	14	5
3. спрял е да спортува	12	1
4. променил е дрехите	4	0
5. не отдават значение	52	7
6. без отговор	8	1

Общо са получени 84 отговора (53,5%), с потвърждение на чувството на неудобство, чувство на срам, намалено самочувствие и тревожност относно развитие на гърди, 12,1% от отговорите потвърждават, че това е причината за търсене на консултация и преглед от специалист, 8,2% са спрели да спортуват заради Г, 2,5% са променили начина си на обличане, а 37,56% не отдават особено значение на развитието на Г. От момчетата и юношите с Г 5,7% не се пожелали да отговорят на въпроси относно ролята на развитието на гърди с емоционалното им състояние и начина на обличане и спорт.

Задача 4. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по следните клинични параметри:

4.1. антропометрични показатели – ръст, тегло, ВМІ и да се сравнят с контролна група момчета и юноши без Г на същата възраст и степен на пубертетно развитие

С оглед на факта, че физиологичната Г е пубертетно явление, а пубертета е процес, характеризиращ се с появата и развитието на половите белези и тези последователни промени са следствие на промени, които настъпват в хормоналните нива, изследваната група юноши с ПГ бе разделени на групи по степен на пубертетно развитие:

група 1– с пубертетно развитие 2-ра степен по Танер

група 2 – с пубертетно развитие -3–4-та степен по Танер и

група 3 – със завършено пубертетно развитие (5-та степен по Танер). На същите три подгрупи бе разделена и контролната група от юноши без Г.

Известно е, че степента на охраненост, чрез подкожната мастна тъкан оказва влияние върху нивото на половите хормони и особено на нивото на лептин, поради което така разпределените по степен на пубертетно развитие групи с и без ПГ бяха анализирани по антропометрични показатели (ръст, тегло, талия, талия/ръст,

индекс на телесна маса) техните стандартни отклонения (SDSh, SDSw, SDS BMI) и тези показатели бяха сравнени с показателите на момчетата от контролната група.

Табл. 8 Сравнение на антропометрични показатели група 1 – Момчета с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ	39	157,95	158,00	7,55	143,50	176,00	2,501	58	0,015
	К	21	152,78	153,80	7,80	132,60	166,90			
SDSh	ПГ	39	1,19	1,19	1,21	-1,53	3,84	1,438	58	0,156
	К	21	0,68	0,70	1,44	-2,33	4,33			
Т, kg	ПГ	39	79,19	74,00	18,73	54,50	140,00	2,827	58	0,006
	К	21	65,20	67,60	17,39	33,00	100,20			
SDSw	ПГ	39	4,26	3,93	2,07	0,90	9,84	2,855	58	0,006
	К	21	2,66	2,45	2,06	-1,10	6,27			
Т	ПГ	38	100,37	100,00	13,09	75,00	137,00	3,111	57	0,003
	К	21	88,86	92,00	14,52	60,00	122,00			
Т/Р	ПГ	38	0,63	0,62	0,08	0,50	0,81	2,401	57	0,020
	К	21	0,58	0,60	0,08	0,42	0,78			
BMI	ПГ	39	31,50	29,64	6,24	22,70	53,14	2,306	58	0,025
	К	21	27,72	28,10	5,68	18,76	40,90			
SDS BMI	ПГ	39	4,63	3,75	2,39	1,76	11,65	2,545	58	0,014
	К	21	3,08	3,47	1,94	-0,21	7,00			

Както се вижда от табл. 5 пациентите с ПГ и контролната група се различават сигнификантно по антропометричните показатели свързани със степента на охраненост. Тъй като са известни ефектите на наднормено представената подкожна мастна тъкан върху нивата на половите хормони^(5,19) и серумното ниво на лептин, както и сложните и двупосочни зависимости между молекулата на лептина, Т и E_2 ^(29, 47) и с оглед да се елиминират ефектите на по-добре представената в групата с ПГ мастна тъкан, от тази група бяха изключени 8 пациента с екстремно затлъстяване. Така новосформираната група от пациенти с ПГ с втора степен на пубертетно развитие бе сравнима с контролната група по антропометрични показатели – табл. 6.

Табл. 9 Сравнение на антропометрични показатели група 1А – Момчета с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ	31	156,52	157,00	6,27	143,50	168,00	1,91	50	0,062
	К	21	152,78	153,80	7,80	132,60	166,90			
SDSh	ПГ	31	1,05	1,14	0,98	-0,94	3,24	1,11	50	0,273
	К	21	0,68	0,70	1,44	-2,33	4,33			
Т, kg	ПГ	31	72,00	72,80	10,12	54,50	101,00	1,78	50	0,081
	К	21	65,20	67,60	17,39	33,00	100,20			
SDSw	ПГ	31	3,55	3,18	1,40	0,90	6,40	1,86	50	0,069
	К	21	2,66	2,45	2,06	-1,10	6,27			
Т, cm	ПГ	30	95,90	94,50	9,67	75,00	117,00	1,94	50	0,061
	К	21	88,86	92,00	14,52	60,00	122,00			
Т/Р	ПГ	30	0,61	0,60	0,06	0,50	0,79	1,43	49	0,158
	К	21	0,58	0,60	0,08	0,42	0,78			
BMI	ПГ	31	29,27	28,90	3,79	22,70	39,95	1,19	50	0,242
	К	21	27,72	28,10	5,68	18,76	40,90			
SDS BMI	ПГ	31	3,78	3,38	1,47	1,76	7,35	1,48	50	0,145
	К	21	3,08	3,47	1,94	-0,21	7,00			

Табл.10 Сравнение на антропометрични показатели – група 2– момчета с ПГ и контроли – 3–4 степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ	43	171,37	171,00	7,00	157,70	189,00	1,220	62	0,227
	К	21	168,65	172,00	10,66	144,00	185,90			
SDSh	ПГ	43	1,25	1,34	1,11	-1,27	3,92	1,645	62	0,105
	К	21	0,74	0,83	1,24	-1,86	3,32			
Т, kg	ПГ	43	92,98	88,50	22,18	46,50	139,00	1,357	62	0,180
	К	21	84,59	92,00	25,30	32,00	125,80			
SDSw	ПГ	43	4,07	3,90	2,37	-1,34	8,68	1,527	62	0,132
	К	21	3,09	3,52	2,46	-2,08	6,86			
Т	ПГ	43	103,88	103,00	14,82	67,00	136,00	1,885	62	0,064
	К	21	95,90	103,00	17,96	60,00	124,00			
Т/Р	ПГ	43	0,60	0,61	0,08	0,40	0,82	1,661	62	0,102
	К	21	0,57	0,60	0,10	0,41	0,81			
BMI	ПГ	43	31,45	31,16	6,58	17,28	48,55	1,165	62	0,249
	К	21	29,33	30,62	7,36	15,43	41,26			
SDS BMI	ПГ	43	3,93	4,17	2,35	-1,42	9,68	0,926	62	0,358
	К	21	3,32	3,93	2,71	-1,60	8,04			

В тази група бяха включени достатъчно голям брой момчета – съответно 43 с ПГ и 21 контроли, което позволи да бъде разделена на 2 отделни подгрупи – юноши със затлъстяване и с нормално тегло. Тези две групи също бяха сравнени по антропометрични показатели.

Табл. 11 Сравнение на антропометрични показатели при група 2А – момчета с ПГ и контроли – 3–4 ст. на пубертетно развитие със затлъстяване

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	ПГ	35	171,47	171,00	7,36	157,70	189,00	0,733
	К	12	172,24	174,25	8,54	153,50	185,90	
SDSh	ПГ	35	1,29	1,36	1,06	-1,27	3,40	0,205
	К	12	0,97	1,03	1,04	-0,61	3,32	
T, kg	ПГ	35	98,99	96,00	19,55	58,80	139,00	0,305
	К	12	102,55	100,00	11,40	88,00	125,80	
SDSw	ПГ	35	4,72	4,53	2,01	-0,06	8,68	0,714
	К	12	4,78	4,59	1,14	3,45	6,86	
T	ПГ	35	108,14	106,00	12,08	88,00	136,00	0,542
	К	12	109,08	106,50	6,23	102,00	124,00	
T/P	ПГ	35	0,63	0,62	0,06	0,53	0,82	0,864
	К	12	0,64	0,62	0,06	0,60	0,81	
BMI	ПГ	35	33,42	33,53	5,42	20,98	48,55	0,354
	К	12	34,64	33,65	3,68	30,40	41,26	
SDS BMI	ПГ	35	4,66	4,61	1,87	0,11	9,68	0,294
	К	12	5,28	4,66	1,44	3,77	8,04	

Табл. 12 Сравнение на антропометрични показатели при група 2Б – Момчета с ПГ и контроли – 3–4 ст. на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	ПГ	8	170,94	171,00	5,54	164,00	180,00	0,289
	К	9	163,87	168,00	11,78	144,00	180,00	
SDSh	ПГ	8	1,07	0,65	1,37	-0,61	3,92	0,441
	К	9	0,44	0,34	1,47	-1,86	2,59	
T, kg	ПГ	8	66,66	66,15	11,09	46,50	79,50	0,336
	К	9	60,63	64,00	17,07	32,00	84,50	
SDSw	ПГ	8	1,19	1,41	1,58	-1,34	3,47	0,630
	К	9	0,84	1,05	1,82	-2,08	3,04	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Т	ПГ	8	85,25	83,50	11,03	67,00	98,00	0,311
	К	9	78,33	80,00	12,06	60,00	100,00	
Т/Р	ПГ	8	0,50	0,50	0,06	0,40	0,58	0,440
	К	9	0,47	0,47	0,05	0,41	0,55	
BMI	ПГ	8	22,82	23,53	3,52	17,28	27,50	1,000
	К	9	22,25	23,72	4,25	15,43	26,06	
SDS BMI	ПГ	8	0,74	1,14	1,39	-1,42	2,37	0,923
	К	9	0,71	0,79	1,46	-1,60	2,16	

Третата група включва пациенти с ПГ и контроли със завършено пубертетно развитие – тоест 5-та степен по Танер. Сравнени техните антропометрични показатели имат следния вид:

Табл. 13 Сравнение на антропометрични показатели при група 3 – Момчета с ПГ и контроли – 5 ст. на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	1	13	181,27	183,50	9,34	160,00	194,00	0,046
	2	22	177,34	177,00	6,65	164,70	189,00	
SDSh	1	13	1,65	1,81	1,28	-1,13	3,54	0,120
	2	22	1,27	1,04	1,06	-0,52	3,82	
Т, kg	1	13	104,99	101,50	23,03	75,50	152,90	0,091
	2	22	91,47	91,00	21,69	46,60	138,70	
SDSw	1	13	4,86	4,45	2,73	1,30	11,13	0,082
	2	22	3,39	3,40	2,45	-1,33	9,33	
Т	1	13	108,85	110,00	18,55	80,00	140,00	0,060
	2	22	97,59	97,50	13,95	70,00	122,00	
Т/Р	1	13	0,60	0,60	0,11	0,41	0,77	0,146
	2	22	0,55	0,56	0,07	0,42	0,67	
BMI	1	13	32,03	30,81	6,94	20,70	46,67	0,200
	2	22	29,08	29,21	6,19	17,20	41,87	
SDS BMI	1	13	4,51	4,21	3,01	-0,52	10,77	0,142
	2	22	3,12	3,30	2,50	-1,45	8,68	

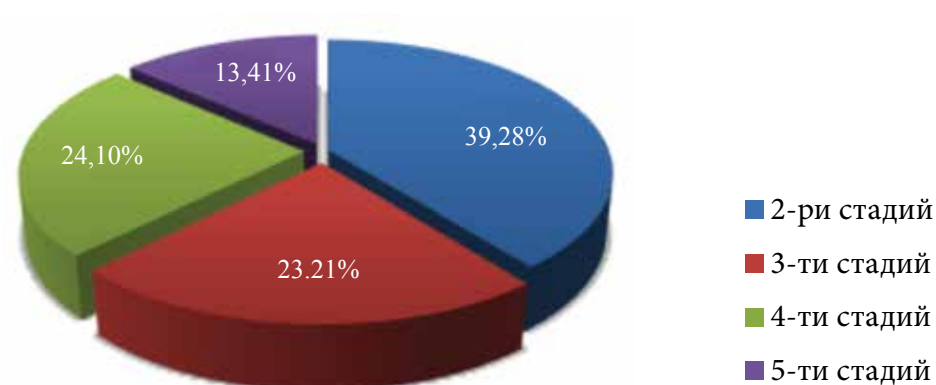
Задача 4.2. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по степен на пубертетно развитие по Танер.

За посочения период от 2009–2018 година разпределението на момчетата постъпили в клиниката по ендокринология на СБАЛДБ с уточнена Пубертетна гинекомастия е както следва:

Табл. 14 Разпределение по пубертетен стадий

Стадий на пубертетно развитие по Танер	Брой, част от
2-ри стадий	44 (39,28%)
3-ти стадий	26 (23,21%)
4-ти стадий	27 (24,1%)
5-ти стадий	15 (13,41%)

Графика 7 Разпределение на момчетата с ПГ по стадий на пубертетно развитие по Танер



Задача 4.3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по степента на Г

Степента на развитие на Г бе определена спрямо критериите на Cordova⁽⁴⁸⁾

1-ва степен – Увеличен диаметър и протрузия ограничена до ареоларния диаметър

2-ра степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата.

Комплексът мамила-ареола е над инфрамамарната гънка

3-та степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е на същата височина или на не повече от 1 см под инфрамамарната гънка;

Може да се вкл. Г с туберозна форма

4-та степен – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е повече от 1 см под инфрамамарната гънка.

Допълнително изследваната група момчета с Г бе разпределена и спрямо степента на охраненост.

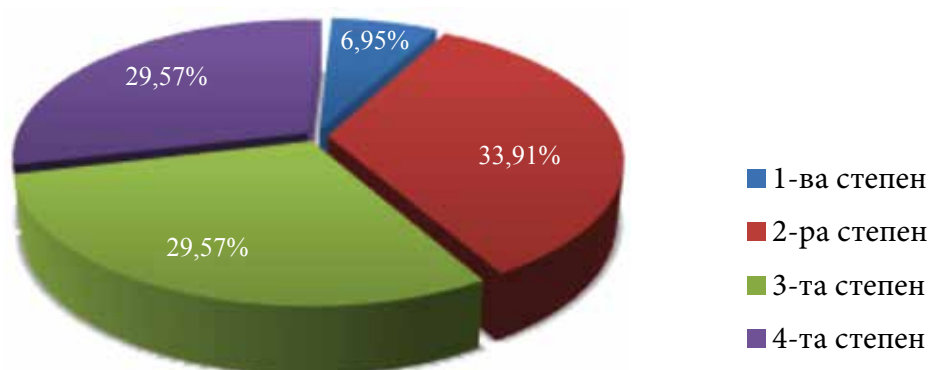
Юноши с 1-ва степен ПГ с нормално тегло – 5 и с наднормено тегло и затлъстяване – 3-ма, общо 8 пациента.

Юноши с 2-ра степен на ПГ с нормално тегло – 12 и с наднормено тегло и затлъстяване 27, общо 39-ма.

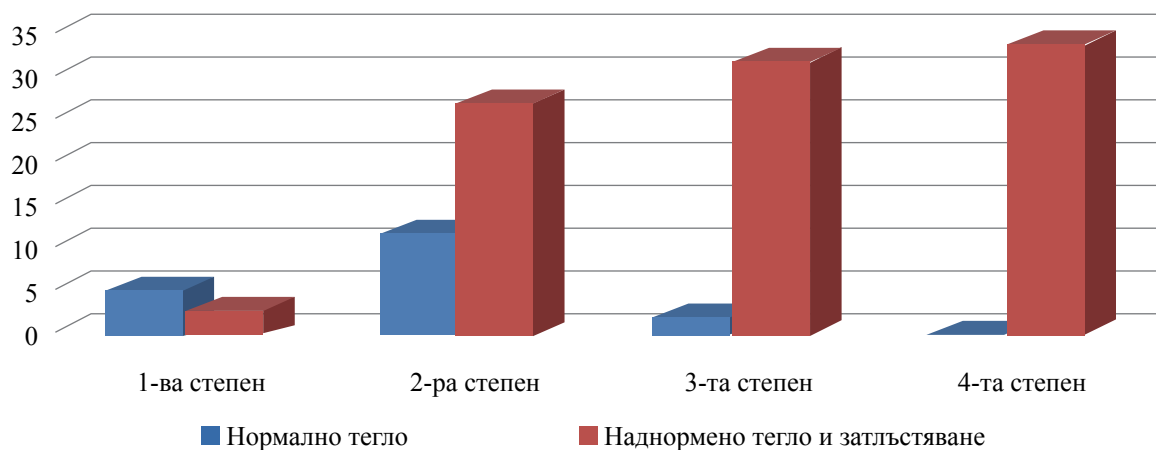
Трета степен на ПГ – 2-ма с нормално тегло и 32-ма със затлъстяване, общо 34-ма пациенти.

Юношите с 4-та степен на ПГ са 34-ма и всички са със затлъстяване.

Графика 8 Разпределение на групата с ПГ според степента на Г



Графика 9 Разпределение на юношите с ПГ по степен на Г и по охраненост



Задача 5.1. Да се изследват и сравнят с контролна група нивата на половите хормони Т, Е2, отношението Е₂/Т, нивото на SHBG, да се изчисли нивото на свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и отношението free Т/Е₂ при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие.

Както бе споменато по-горе физиологичната Г е пубертетно явление, а пубертета е процес, характеризиращ се с последователност на появата и развитието на пубертетните белези и тези последователни промени са следствие най-вече на промени, които настъпват в хормоналните нива. Ето защо изследваната група юноши с ПГ бе разделени на групи по степен на пубертетно развитие:

група 1 с начално пубертетно развитие 2-ра степен по Танер

група 2 с пубертетно развитие 3–4-та степен по Танер и

група 3- със завършено пубертетно развитие (5-та степен по Танер). На същите три подгрупи бе разделена и контролната група от юноши без Г.

Както бе описано в резултатите по Задача 4.1., при момчета от група 1 с начално пубертетно развитие бе намерена статистически значима разлика в степента на охораненост между пациенти и контроли. С цел сравнимост на резултатите бяха изключени 8 пациента с екстремно затлъстяване съответно бе формирана нова група обозначена с 1А. Резултати за Група 1А – начално пубертетно развитие:

Табл.15 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли – 2 ра степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Т, nmol/l	ПГ	30	1,11	0,69	1,05	0,69	5,86	0,085
	К	7	2,29	2,13	1,98	0,69	6,21	
Е2, pmol/l	ПГ	30	125,34	120,00	45,35	73,40	240,00	0,023
	К	6	79,53	77,80	33,29	23,20	120,00	
Т/Е2	ПГ	30	9,52	7,69	8,19	3,12	37,80	0,016
	К	6	40,24	38,15	32,33	5,78	91,81	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
SHBG	ПГ	28	23,02	22,60	11,56	7,39	69,40	0,028
	К	6	30,00	27,00	6,06	25,40	40,70	
FreeT, pmol/l	ПГ	28	25,48	15,45	25,87	11,20	142,00	0,182
	К	6	50,38	43,00	43,83	12,10	132,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	28	0,60	0,39	0,60	0,26	3,30	0,190
	К	6	1,20	1,06	1,03	0,28	3,10	
FAI	ПГ	28	5,98	3,40	6,16	1,80	28,60	0,354
	К	6	8,91	7,50	7,74	2,04	23,30	
freeT/E2	ПГ	28	0,21	0,15	0,18	0,07	0,91	0,028
	К	6	0,79	0,70	0,66	0,12	1,81	

При пациентите с ПГ с начално (2-ра степен) пубертетно развитие бе установена статистически значимо по-високо серумно ниво на E2, сигнификанто по-ниско отношение T/E2 , ниво на SHBG и отношение свободен T/E2 в сравнение с контролната група.

Въпреки че, липсва статистическа значимост трябва да се отбележат и по-ниските нива на общия T, свободния и бионаличния T, както и на FAI при пациентите в сравнение с контролите.

Пациентите с 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие (2-ра група) и контролната група също бяха сравнение по тези показатели:

Табл. 16 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли -3-та-4-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T, nmol/l	ПГ	42	8,15	6,89	4,97	1,74	22,30	0,214
	К	15	9,30	8,81	4,51	0,69	20,80	
E2, pmol/l	ПГ	42	128,29	119,50	44,20	73,40	247,00	0,324
	К	14	123,33	109,00	60,26	73,40	269,00	
T/E2	ПГ	42	859,42	64,25	5097,44	15,96	33106,00	0,233
	К	14	92,12	84,51	69,11	6,13	283,38	
SHBG	ПГ	39	20,82	18,90	8,18	9,19	47,40	0,039
	К	15	20,12	14,40	17,84	7,27	76,40	
FreeT, pmol/l	ПГ	39	202,00	175,00	146,98	36,00	680,00	0,062
	К	15	260,28	252,00	142,63	11,20	640,00	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
bioavailable T, nmol/l	ПГ	39	4,76	4,10	3,45	0,85	15,90	0,064
	К	15	6,12	5,90	3,35	0,26	15,00	
FAI	ПГ	39	44,73	36,00	38,38	6,80	197,00	0,017
	К	15	67,23	64,00	36,95	1,79	140,00	
freeT/E2	1	39	1,88	1,29	1,73	0,33	8,47	0,102
	2	14	2,63	2,17	2,22	0,10	8,72	

В двете групи на момчета с ПГ и без в средните степени на пубертетно развитие не бе установена статистически значима разлика в нивото на T, E2, T/E2, freeT, bioavailable T и freeT/E2. В тази група обаче също бе намерена значимост на разликата в SHBG между двете групи, като тук за разлика от предходната група бе намерен по-висок SHBG при пациентите в сравнение с контролите. В тази група комбинацията от по-нисък общ T (макар и несигнификантно) със сигнификантно по-висок SHBG е довела до значима статистическа разлика в нивото на FAI.

Тази група пациенти и контроли бе разделена на две подгрупи – такива със затлъстяване и с нормална степен на охраненост, за да се определи по-възможност ролята на наднормено представената подкожна мастна тъкан върху нивата на хормоните и развитието на ПГ.

Табл. 17 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли със затлъстяване – 3–4-та степен на пубертетно развитие група 2А

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
T, nmol/l	ПГ	34	7,97	6,89	4,57	1,95	21,30	0,436
	К	7	8,07	7,35	1,68	5,93	10,60	
E2, pmol/l	ПГ	34	132,93	123,00	45,97	73,40	247,00	0,677
	К	7	134,90	110,00	67,51	73,40	269,00	
T/E2	ПГ	34	69,84	52,59	59,89	18,05	290,19	0,268
	К	7	69,78	79,11	27,02	32,75	94,64	
SHBG	ПГ	31	19,86	18,20	6,93	9,19	34,80	0,044
	К	7	21,14	14,40	24,57	7,27	76,40	
FreeT, pmol/l	ПГ	31	193,90	175,00	127,29	57,00	622,00	0,194
	К	7	223,00	233,00	79,62	78,00	333,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	31	4,56	4,10	2,98	1,34	14,60	0,194
	К	7	5,23	5,50	1,89	1,73	7,80	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
FAI	ПГ	31	43,63	36,00	36,50	9,40	197,00	0,048
	К	7	63,23	64,00	29,12	9,60	95,00	
freeT/E2	ПГ	31	1,83	1,15	1,78	0,43	8,47	0,300
	К	7	1,90	1,80	0,99	0,84	3,17	

В тази група както и при общата статистически значима разлика се наблюдава само при два показателя – SHBG и FAI. За разлика от общата група, където има момчета с наднормено и нормално представена подкожна мастна тъкан, в група 2А при 3–4-та степен на пубертетно развитие и затлъстяване е налице статистически значим по-висок SHBG и по-нисък FAI при групата с ПГ в сравнение с контролите. В тази група макар и без статистическа значимост е налице и по-нисък общ Т, bioavailable и free Т при момчетата с ПГ в сравнение с контролите.

От тази пубертетна група бе отделена и подгрупа 2Б с нормална степен на охраненост и гореспоменатите хормонални параметри бяха сравнени и при тези момчета. Не бе намерена статистически значима разлика при нито един от тях:

Табл. 18 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли – 3–4-та степен на пубертетно развитие с нормално тегло група 2Б

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T, nmol/l	ПГ	8	8,92	8,13	6,71	1,74	22,30	0,674
	К	8	10,38	9,78	5,95	0,69	20,80	
E2, pmol/l	ПГ	8	108,55	111,00	30,54	73,40	163,00	0,680
	К	7	111,76	99,10	54,75	73,40	227,00	
T/E2	ПГ	8	81,01	84,89	49,22	15,96	152,59	0,563
	К	7	114,45	112,94	91,96	6,13	283,38	
SHBG	ПГ	8	24,55	21,55	11,72	12,90	47,40	0,172
	К	8	19,23	14,50	10,82	8,90	38,60	
FreeT, pmol/l	ПГ	8	233,38	194,50	215,43	36,00	680,00	0,495
	К	8	292,90	291,50	180,69	11,20	640,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	8	5,53	4,57	5,06	0,85	15,90	0,599
	К	8	6,90	6,85	4,23	0,26	15,00	
FAI	ПГ	8	48,99	36,05	47,54	6,80	142,00	0,401
	К	8	70,72	68,00	44,43	1,79	140,00	
freeT/E2	ПГ	8	2,07	1,92	1,61	0,33	4,62	0,418
	К	7	3,36	2,55	2,90	0,10	8,72	

Изследваха се и се сравниха с контролна група нивата на половите хормони Т и Е2, отношението Е2/Т, нивото на SHBG, изчисли се нивото на свободен Т, бионаличен Т и индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и при юноши със завършено пубертетно развитие и персистираща ПГ. По нито един от изследваните показатели не бе открита статистически значима разлика.

Табл. 19 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли 5-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T, nmol/l	ПГ	13	12,24	11,20	6,62	4,96	28,90	1,000
	К	17	11,80	11,20	4,89	5,96	22,70	
E2, pmol/l	ПГ	13	170,31	165,00	70,16	80,00	359,00	0,442
	К	16	148,29	153,50	61,21	73,40	245,00	
T/E2	ПГ	13	76,89	64,00	45,14	34,81	206,42	0,130
	К	16	92,41	79,11	50,56	29,65	243,87	
SHBG	ПГ	12	18,16	17,20	6,09	8,83	30,00	0,086
	К	16	14,08	14,60	4,93	6,10	23,50	
FreeT, pmol/l	ПГ	12	334,17	289,00	179,97	122,00	704,00	0,593
	К	16	362,38	305,00	164,28	172,00	731,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	12	7,91	6,80	4,37	2,86	16,50	0,676
	К	16	8,51	7,15	3,87	4,00	17,20	
FAI	ПГ	12	71,01	68,50	33,59	21,10	140,00	0,218
	К	16	96,00	76,50	55,82	36,00	267,00	
freeT/E2	ПГ	12	2,11	1,78	1,15	1,08	5,03	0,185
	К	16	2,82	2,27	1,85	1,03	8,87	

Задача 5.2. Да се изследват и анализират нивата на гонадотропните хормони FSH и LH, както и серумното ниво Prl при пациенти с ПГ и контролна група през различните етапи на пубертетно развитие.

Както бе описано по-горе пациентите и контролите бяха разделени на три подгрупи – такава с начално (2-ра ст.) пубертетно развитие, група в 3–4-та степен и група в 5-та степен (завършено) пубертетно развитие. При нито една от тези групи не бе намерена статистически значима разлика в нивото на гонадотропните FSH, LH и Prl.

Табл. 20 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 2-ри пубертетен стадий

Показател	Група	N	Mean	Mediana	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	38	2,41	1,96	1,93	0,12	9,24	>0.05
	К	7	1,77	1,28	1,44	0,83	5,00	
LH	ПГ	38	1,73	1,20	1,82	0,10	7,65	>0.05
	К	7	1,49	1,45	1,39	0,13	3,93	
Prl	ПГ	38	179,49	170,50	91,07	49,00	466,00	>0.05
	К	7	180,04	124,00	89,57	90,30	293,00	

Табл.21 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 3-4-ти пубертетен стадий

Показател	Група	N	Mean	Mediana	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	42	3,80	3,59	1,76	1,37	9,79	>0,05
	К	15	4,30	3,26	2,58	0,65	9,23	
LH	ПГ	42	3,62	3,68	1,63	0,88	7,60	>0,05
	К	15	4,11	3,58	1,97	2,40	9,30	
Prl	ПГ	41	205,27	214,00	81,69	68,30	409,00	>0,05
	К	12	203,48	192,50	86,77	80,10	335,00	

Табл. 22 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 5-ти пубертетен стадий

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	13	5,47	4,80	4,00	2,02	15,70	>0,05
	К	17	3,46	3,20	1,80	0,98	7,58	
LH	ПГ	13	5,14	4,67	3,45	1,63	13,40	>0,05
	К	17	4,18	3,80	1,81	2,15	8,05	
Prl	ПГ	13	254,62	259,00	76,36	157,00	399,00	>0.05
	К	16	317,56	246,00	190,10	68,90	661,00	

Задача 5.3. Да се оцени въглехидратна обмяна - нивото на кръвна глюкоза на гладно и на 2-ри час от стандартизиран ОГГТ, базален и стимулиран при ОГГТ инсулин, индекс на инсулинова резистентност (чрез Homeostasis model for assessment of Insulin resistance – HOMA-IR) и да се потърси значението им за развитие на ПГ.

Пубертетната гинекомастия се асоциира в много изследвания с наднормено представената подкожна мастна тъкан и със затлъстяването. Затлъстяването може да

окаже ефект не само чрез влиянието си върху нивата на половите хормони, посредством активността на ароматазата и лептиновата секреция, а и чрез последствията си върху базалната и стимулирана инсулинова секреция и развитието на инсулинова резистентност. Както бе описано по-горе повечето от представените в проследената група момчета са с наднормено тегло и затлъстяване и по-малка част са с нормална охраненост. При изследването на тези показатели също запазихме разделението на групите по степен на пубертетно развитие, но също така се постарахме да разделим както пациентите така и контролите и по охраненост.

Параметрите, които бяха възприети като нормални са както следва: по отношение на показателят **кр. глюкоза на гладно** за горна граница на нормата бе възприета стойността 5,7 mmol/l (според ISPAD 2018), а стойности над 5,8 mmol/l бяха сметени за повишена кр. глюкоза на гладно. При пациентите и контролите бе проведен стандартизиран ОГТТ и бе анализирана стойността на **кръвната глюкоза на 120 минута от теста**. Съгласно възприетите от ISPAD указания стойности от и повече от 7,8 mmol/l, бяха възприети за Нарушен глюкозен толеранс (НГТ). В рамките на ОГТТ бе анализирана и инсулиновата секреция. За норма на **базалната инсулинова секреция** бе възприета горната граница посочена в нормите на използвания апарат Simens Immulite, а именно 27 IU/l.

Анализ на групата момчета с и без ПГ – 2-ра степен пубертетно развитие: в тази група са включени 39 момчета с ПГ и 19 контроли. Разделени според степента на охраненост е както следва: с ПГ и затлъстяване 33 и 6 пациента с нормално тегло, контролите са съответно 13 момчета със затлъстяване и 6 с нормално.

В групата със затлъстяване и ПГ 1 пациент бе с повишена кр. захар на гладно, също едно момче от контролната група със затлъстяване бе с повишена кр. глюкоза на гладно. От нормално охранените пациенти и контроли не бяха регистрирани наднормени стойности от кръвна глюкоза на гладно.

От анализа по групи 4-ма пациенти със затлъстяване и ПГ са били с НГТ, и 2 момчетата от контролната група със затлъстяване са били с НГТ. При пациентите и контролите с нормално тегло няма регистрирани случаи на НГТ.

По този показател резултатите за изследваните групи са както следва:

Затлъстяване и ПГ – базален инсулин >27 IU/l – 8 пациента (n=33)

Затлъстяване – контроли с базален инсулин >27 IU/l – 5 момчета (n=13)

Нормално тегло и ПГ–базален инсулин >27 IU/l – 1 пациент (n=6)

Нормално тегло–контроли–базален инсулин >27 IU/l – няма

Анализ на резултатите по групи за показателя стимулирана хиперинсулинемия:

Затлъстяване и ПГ – стимулирана хиперинсулинемия – 26 пациента (n=33)

Затлъстяване – контроли – стимулирана хиперинсулинемия – 9 момчета (n=13)

Нормално тегло и ПГ – стимулирана хиперинсулинемия – 6 пациенти (n=6)

Нормално тегло – контроли – стимулирана хиперинсулинемия – 4-ма (n=4 пациента)

Пациентите с ПГ бяха анализирани и по показателя инсулинова резистентност оценен чрез изчисляване на HOMA-IR, като за норма бе приета стойността от 2,5.

От момчетата със:

Затлъстяване и ПГ – HOMA-IR $>2,5$ – 24 пациента (n=33)

Затлъстяване–контроли – HOMA-IR $>2,5$ – 12 момчета (n=13)

Нормално тегло и ПГ– HOMA-IR $>2,5$ – 3 пациент (n=6)

Нормално тегло–контроли–2-ма пациенти (n=4)

Табл. 23 Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие по Танер.

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR >2,5
Затлъстяване + ПГ	1 (33) – 3%	4 (33) – 12,12%	8 (33) – 24,24%	26 (33) – 78,79%	24 (33) – 72,73%
Контроли – затлъстяване	1 (13) – 7,69%	2 (13) – 15,38%	5 (13) – 38,46%	9 (13) – 69,23%	12 (13) – 92,3%
Нормално тегло + ПГ	-	-	1 (6) – 16,67%	6 (6) – 100%	3 (6) – 50%
Контроли нормално тегло	-	-	-	4 (4) – 100%	2 (4) – 50%

При анализ и сравнение на тези показатели (кръвна глюкоза на гладно и на 120 мин от ОГТТ, базална и стимулирана инсулинова секреция и НОМА-IR) при същите групи пациенти с 2-ра степен пубертетно развитие не бе установена статистически значима разлика за нито един от показателите.

Табл. 24 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група във 2-ра степен на пубертетно развитие

Показател	група	n	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0'	ПГ	30	4,26	4,25	0,67	3,10	6,30	>0,05
	К	19	4,24	4,20	0,67	3,30	5,90	
кр. захар 120'	ПГ	30	6,10	5,85	1,42	3,60	9,50	>0,05
	К	18	6,14	5,70	1,56	4,70	11,30	
Insulin 0'	ПГ	30	19,98	21,40	7,99	3,30	33,20	>0,05
	К	17	21,78	20,50	10,13	8,88	41,70	
Insulin 120'	ПГ	30	118,58	89,90	77,08	30,70	300,00	>0,05
	К	17	134,61	112,00	74,62	34,90	300,00	
НОМА-IR	ПГ	30	3,81	4,20	1,63	0,59	6,34	>0,05
	К	17	4,11	3,46	2,14	1,58	8,90	

От тази група бе отделена една подгрупа само от момчета с наднормено тегло и затлъстяване с и без ПГ и се сравниха показателите, но също не бе открита статистически значима разлика.

Табл. 25 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с наднормено тегло или затлъстяване и ПГ и контролна група без ПГ във 2-ри пубертетен стадий.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0 ^с	ПГ	32	4,34	4,40	0,63	3,20	6,30	>0,05
	К	13	4,25	4,20	0,76	3,30	5,90	
кр. захр 120 ^с	ПГ	32	6,11	5,85	1,48	3,90	9,50	>0,05
	К	13	6,34	5,70	1,77	4,80	11,30	
Insulin 0 ^с	ПГ	32	21,03	21,80	9,25	3,30	43,80	>0,05
	К	13	24,58	23,20	9,72	9,98	41,70	
Insulin 120 ^с	ПГ	32	114,99	97,30	72,11	30,70	300,00	>0,05
	К	13	140,03	135,00	74,88	34,90	300,00	
НОМА-IR	ПГ	32	4,09	4,37	1,83	0,56	7,92	>0,05
	К	13	4,68	3,97	2,11	1,68	8,90	

Останалите две групи момчета с ПГ и контроли разделени в зависимост от степента на пубертетно развитие бяха изследвани за същите показатели. И при пациентите и при контролите се намериха отклонения в показателите на въглехидратната обмяна.

Табл. 26 Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли – 3–4-та степен на пубертетно развитие по Танер

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR>2,5
Затлъстяване + ПГ	3 (34) – 8,82%	3 (34) – 8,82%	12 (34) – 35,29%	23 (34) – 67,67%	29 (34) – 85,29%
Контроли – затлъстяване	8 (12) – 66,67%	2 (12) – 16,67%	7 (12) – 58,33%	8 (12) – 66,67%	12 (12) – 100%
Нормално тегло + ПГ	-	1 (5) – 20%	2 (5) – 40%	3 (5) – 60%	3 (5) – 60%
Контроли нормално тегло	1 (7) – 14,28%	-	-	4 (6) – 66,67%	4 (6) – 66,67%

Табл. 27 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0 ^с	ПГ	39	4,21	4,00	0,95	3,00	7,70	0,009
	К	19	4,73	4,60	0,83	2,80	6,70	
кр. захр 120 ^с	ПГ	39	6,32	6,20	1,80	4,00	13,00	>0,05
	К	18	6,04	5,75	1,31	3,80	9,10	
Insulin 0 ^с	ПГ	39	24,11	25,50	10,12	5,60	62,00	>0,05
	К	17	27,28	23,90	15,54	12,00	67,10	
Insulin 120 ^с	ПГ	39	100,68	88,40	52,96	15,80	264,00	>0,05
	К	17	118,49	99,40	67,45	23,00	300,00	
НОМА-IR	ПГ	39	4,63	4,03	2,31	1,71	12,68	>0,05
	К	17	5,72	4,70	3,62	2,54	14,37	

Както бе описано по-горе тази група бе разделена според степента на охраненост на две подгрупи – с наднормено тегло/затлъстяване и ПГ и контроли, и с нормално тегло и ПГ, и контролна група. При нито една от двете подгрупи не бе намерена статистически значима разлика в някой от показателите.

Табл. 28 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и наднормено тегло или затлъстяване и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0 ^с	ПГ	34	4,19	3,95	0,99	3,00	7,70	>0,05
	К	12	4,60	4,65	0,84	2,80	6,00	
кр. захр 120 ^с	ПГ	34	6,37	6,20	1,83	4,00	13,00	>0,05
	К	12	6,26	6,20	1,54	3,80	9,10	
Insulin 0 ^с	ПГ	34	24,85	25,50	10,15	5,60	62,00	>0,05
	К	12	32,78	31,35	15,42	15,20	67,10	
Insulin 120 ^с	ПГ	34	100,74	86,95	52,64	38,10	264,00	>0,05
	К	12	138,98	115,00	67,52	70,80	300,00	
НОМА-IR	ПГ	34	4,78	4,35	2,37	1,86	12,68	>0,05
	К	12	6,79	6,02	3,81	2,97	14,37	

Табл. 29 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и нормално тегло и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0'	ПГ	5	4,38	4,10	0,73	3,50	5,40	>0,05
	К	7	4,96	4,50	0,83	4,40	6,70	
кр. захар 120'	ПГ	5	5,96	6,70	1,70	4,00	8,00	>0,05
	К	6	5,62	5,55	0,54	5,10	6,50	
Insulin 0'	ПГ	5	19,02	13,90	9,34	9,41	30,40	>0,05
	К	5	14,06	13,60	1,73	12,00	15,90	
Insulin 120'	ПГ	5	100,28	126,00	61,49	15,80	167,00	>0,05
	К	5	69,32	65,20	37,15	23,00	113,00	
НОМА-IR	ПГ	5	3,63	3,31	1,68	1,71	5,88	>0,05
	К	5	3,16	2,72	0,89	2,54	4,70	

Анализ на същите показатели бе направен и за последната група юноши с ПГ и контроли с 5-та степен на пубертетно развитие.

Табл. 30 Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли с 5-та степен на пубертетно развитие по Танер

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR >2,5
Затлъстяване + ПГ	-	-	2 (10) – 20%	7 (10) – 70%	8 (10) – 80%
Контроли – затлъстяване	-	1 (14) – 7,14%	5 (14) – 35,7%	8 (14) – 57,14%	13 (14) – 92,86%
Нормално тегло + ПГ	-	-	-	2 (2) – 100%	1 (2) – 50%
Контроли нормално тегло	-	-	-	2 (4) – 50%	1 (4) – 25%

Табл. 31 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група с 5-ти стадий на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Median	Mean	SD	Min	Max	p
кр. захар 0'	ПГ	12	3,99	4,00	0,75	3,00	5,40	0,036
	К	19	4,53	4,60	0,60	3,30	5,60	
кр. захар 120'	ПГ	12	5,82	5,75	0,97	4,60	7,70	>0,05
	К	18	5,89	5,90	1,49	3,20	8,50	
Insulin 0'	ПГ	13	21,63	17,70	16,95	4,84	69,20	>0,05
	К	18	23,05	21,50	11,68	6,69	46,40	
Insulin 120'	ПГ	12	88,20	91,55	29,16	37,30	151,00	>0,05
	К	18	109,62	78,55	90,30	22,20	300,00	
НОМА-IR	ПГ	12	4,34	3,41	4,18	0,79	16,61	>0,05
	К	18	4,61	4,22	2,32	1,34	9,20	

От проведените изследвания обобщено може да се формулират следните резултати:

За групата с ПГ и затлъстяване – Повишена кр. глюкоза на гладно имат 4 (n=77) – 5,19%, НГТ е регистриран при 7 (n=77) – 9,09%, базална хиперинсулинемия – 22 (n=77) – 28,57%, повишен инсулин след стимулация посредством ОГТТ – 56 (n=77) – 72,72%, НОМА-IR >2,5 – 61 (n=77) – 79,22%.

За групата с ПГ и нормално тегло – от 13 пациента няма с повишена кр. глюкоза на гладно, НГТ е регистриран при 1 (n=13) – 7,69%, базална хиперинсулинемия – 3 (n=13) – 23,08%, повишен инсулин след стимулация – 11 (n=13) – 84,61%, НОМА-IR >2,5 – 7 (n=14) – 50%.

За контролната група със затлъстяване – Повишена кр. глюкоза на гладно имат 9 (n=39) – 23,08%, НГТ е регистриран при 4 (n=39) 10,25%, базална хиперинсулинемия – 12 (n=39) – 30,76%, повишен инсулин след стимулация посредством ОГТТ – 25 (n=39) – 64,10%, НОМА-IR >2,5 – 37 (n=39) – 94,87%.

За контролната група с нормално тегло – Повишена кр. глюкоза на гладно имат 1 (n=15) – 6,66%, не са регистрирани момчета с НГТ и базална хиперинсулинемия (n=15), повишен инсулин след стимулация посредством ОГТТ – 10 (n=14) – 71,43%, НОМА-IR >2,5 – 7 (n=14) – 50%.

Тоест, можем да обобщим, че при проведените изследвания в групите за оценка на въглехидратния метаболизъм не бе намерена по-висока честота на повишената кръвна глюкоза на гладно, НГТ, базална и стимулирана хиперинсулинемия и инсулинова резистентност сред юношите с ПГ в сравнение с контролната група. Също така не бе открита и статистически значима разлика в стойностите на гореизброените показатели между пациенти и контроли, независимо от степента на пубертетно развитие и охраненост.

Задача 5.4. Да се изследва нивото на серумен лептин при пациенти с ПГ в различна степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост и с наднормено тегло и затлъстяване, да се анализира и сравни с нивото му при контролна група.

Ролята на молекулата на лептина по отношение на половото развитие е сложна и двупосочна. Днес е известно, че е налице значително изразена разлика в нивата на лептин при половото зрелите индивиди. Лептиновите нива са значително по-високи при женския пол при еднаква степен на охраненост или при направена корекция по отношение на мастната тъкан. Известни са и данните, че лептинът индуцира активността на СYP 19 ароматазата и по този механизъм повишава естрогеновите нива. Ясна и добре изучена и е отрицателната му роля при индивиди със затлъстяване и високи лептинови нива по отношение на тестостероновата секреция. Подозират се и директни ефекти по отношение на пролиферацията на жлезистите нормални и малигнени клетки на млечната жлеза. Ето защо в настоящия дисертационен труд потърсихме връзка между нивото на лептин през различните етапи от пубертетното развитие и развитието на ПГ, като сравнихме нивата му при пациенти и контролна група. Както бе описано пациентите и контролите бяха разделени по степен на пубертетно развитие на три групи. Всяка от трите групи включва юноши с нормално тегло и ВМІ, както и такива със затлъстяване. Там където е възможно (налице са достатъчен брой пациенти) бе направен анализ и на отделните подгрупи спрямо степента на охраненост.

Табл. 32 Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група 2-ра степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Leptin	ПГ	23	25,90	28,94	9,97	9,31	43,00	0,042
	К	21	18,93	20,21	10,46	2,04	35,69	

Табл. 33 Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група 2-ра степен на пубертетно развитие и затлъстяване

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Leptin	ПГ+З	20	26,37	29,20	9,96	9,31	43,00	>0,05
	К+З	13	25,01	25,06	6,10	15,37	35,69	

Както се вижда от табл. 32 при общата група на момчета с ПГ и контроли, която включва такива със затлъстяване и с нормална степен на охраненост е налице статистически значима разлика в нивото на лептин. При момчетата с ПГ нивото на лептин е сигнификантно по-високо. Тъй като формата на честотното разпределение е различна от нормалното при сравнение на медианите съответните стойности са 28,94 за групата с ПГ и 20,21 за контролната група. Трябва обаче да се отбележи, че при така оформените групи при тази степен на пубертетно развитие е налице и статистически значима разлика в показателите на охраненост – тегло, SDS_w, BMI, SDS_{BMI} (табл. 8). Както е известно основен източник на молекулата на лептин е бялата мастна тъкан. Ето защо е напълно възможно въпросната разлика в нивото на лептин да е обусловена не от наличното развитие на ПГ, а да се дължи на разликата в мастната тъкан. На табл. 33 са представени стойностите на лептин при пациентите и контролите с 2-ра степен на полово развитие и със затлъстяване. При тези групи пациенти и контроли не се установява сигнификантност в разликата в нивото на лептин. Трябва да се отбележи, че при тях също така липсва и разлика в антропометричните показатели. Това насочва мисленето, че е възможно посочената по горе в табл. 32 разлика наистина да не е свързана с развитието на ПГ, а само и единствено с различно представената мастна тъкан. С цел да елиминираме факторът „различна степен на представяне на мастната тъкан“ в групата с ПГ и втора степен на пубертетно развитие бяха отстранени момчета с екстремно затлъстяване, така че между двете групи да няма разлика в антропометричните показатели и конкретно тези, които са свързани със степента на охраненост. (табл. 9). При сравнение на стойностите на серумния лептин от така променената групата пациенти с ПГ във

втори стадий на пубертетно развитие (1А група) и контролната група не намерихме статистически значима разлика. Табл. 34

Табл. 34 Ниво на лептин при юноши с ПГ (група 1А) и контролна група 2-ра степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Leptin	ПГ	18	23,08	22,58	9,09	9,31	35,65	>0,05
	К	21	18,93	20,21	10,46	2,04	35,69	

Сравнения на стойностите на серумния лептин бяха направени съответно и за момчетата с ПГ и контролните групи и в следващите степени на пубертетно развитие.

Табл. 35 Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група 3-4-та степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Leptin	ПГ	18	17,47	14,61	12,19	4,34	43,00	>0,05
	К	21	14,37	14,73	10,02	0,77	41,54	
	ПГ + затл.	13	21,74	22,17	11,68	5,33	43,00	>0,05
	К+ затл.	12	21,04	19,64	7,57	11,73	41,54	
	ПГ + нормално тегло	5	6,34	5,08	2,77	4,34	11,02	>0,05
	К	9	5,48	4,17	4,07	0,77	12,18	

Табл. 36 Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група – 5-та степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Leptin	ПГ	9	14,07	17,22	9,30	0,06	28,51	>0,05
	К	21	10,82	10,23	6,95	1,36	24,82	

6.1. Да се потърси наличието на корелация между степента на охраненост при момчетата с ПГ и половите (Т, E2, отношението Т/E2, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeТ/E2) и гонадотропните хормони (LH, FSH) през различните етапи на пубертетно развитие.

Потърсена бе корелация между нивата на половите и гонадотропоните хормони и степента на охраненост (изразена чрез BMI, SDS_{BMI} и Т/Р) във всяка група от момчета с ПГ.

При момчетата с 2-ра степен на пубертетно развитие положителна корелация бе намерена по отношение на нивото на Т, свободен и бионаличен Т, FAI и T/E₂, както в общата група, така и в групата с наднормено тегло и затлъстяване. Такава не бе открита при E₂ и SHBG, както и спрямо LH и FSH.

Табл. 37 Зависимост между степента на охраненост и половите хормони при пациенти с ПГ във втора степен на пубертетно развитие

Група		T, nmol/l	E2, pmol/l	SHBG	FreeT, pmol/l	bioavailable T, nmol/l	FAI	freeT/E2
ПГ	SDSw	0,338*	0,216	-0,090	0,346*	0,343*	0,349*	0,319
	T/P	0,479**	0,077	-0,021	0,463**	0,461**	0,427*	0,455**
	SDS BMI	0,537**	0,161	-0,050	0,534**	0,533**	0,507**	0,478**
ПГ + З	SDSw	0,222	0,127	-0,047	0,430*	0,427*	0,441*	0,403*
	T/P	0,391*	0,005	0,030	0,498**	0,496**	0,458*	0,484**
	SDS BMI	0,413*	0,081	-0,002	0,606**	0,605**	0,586**	0,551**

**Корелацията е сигнификантна при ниво 0,01 (2-tailed).

*Корелацията е сигнификантна при ниво 0,05 (2-tailed).

С напредване на пубертетното развитие при пациентите с 3-та и 4-та степен по Танер и ПГ положителната връзка между степента на охраненост и нивото на андрогените изчезва и се замества от отрицателна корелация. Такава корелация бе намерена между SDSw и Т ($r=-0,314$, $p<0,05$) и T/E₂ ($r=-0,351$, $p<0,05$), както и спрямо отношението Т/Р (като маркер за абдоминално затлъстяване) и free Т ($r=-0,333$, $p<0,05$) и bioavailable Т ($r=-0,337$, $p<0,05$) в общата група на пациенти. Също така и при пациенти с ПГ и затлъстяване бе намерена умерена негативна зависимост между SDSw и free Т/E₂ ($r=-0,377$, $p<0,05$).

При момчетата с ПГ и завършено пубертетно развитие (5-та степен), силна отрицателна зависимост беше намерена между SDSw и свободните фракции на Т, а именно free Т ($r=-0,592$, $p<0,05$) и bioavailable Т ($r=-0,593$, $p<0,05$).

Както при момчетата с 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие, така и при тези с 5-та степен не бе намерена зависимост между степента на охраненост изразена чрез вече описаните показатели и нивото на E₂ и SHBG, както и на гонадотропните хормони.

6.2. Да се потърси наличието на корелация между нивото на лептин при момчетата с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие и половите хормони (Т, E₂, отношението Т/E₂, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeТ/E₂).

Потърсена бе корелация между нивото на лептин и половите хормони, свободните и биологично активни фракции на Т, както и отношението на Т и E₂ с оглед описаната вече роля на молекулата на лептина за половото съзряване и сложната ѝ, многопластова и разнопосочна роля по отношение на нивата на половите хормони.

Зависимости не бяха открити и в трите групи пациенти с ПГ – тези с начално пубертетно развитие, тези в разгара на половото съзряване (3-та и 4-та ст. по Танер) и при полово зрелите юноши (5-та степен).

При групата с 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие, обаче направи впечатление следната зависимост. При контролната група от момчета без ПГ с нормална степен на охраненост, тоест здрави индивиди бе намерена силна положителна зависимост между нивото на лептин и SHBG ($r=0,915$, $p<0,01$) и съответно съответно силна отрицателна зависимост между лептиновото ниво и freeТ ($r=-0,730$, $p<0,05$), bioavailable Т ($r=-0,734$, $p<0,05$) и FAI ($r=-0,914$, $p<0,01$). Зависимост също така бе намерена и в общата контролна група (тоест група която включва момчета с различна степен на охраненост) между нивото на лептин и free Т ($r=-0,535$, $p<0,05$), bioavailable Т ($r=-0,540$, $p<0,05$) и free Т /E₂ ($r=-0,576$, $p<0,05$). Корелация бе намерена и при момчетата от общата контролна група и от частта ѝ със наднормено тегло и затъстяване, между серумното ниво на лептин и отношението Т/E₂ съответно ($r=-0,714$, $p<0,01$) и ($r=-0,746$, $p<0,01$) и free Т/E₂, както следва ($r=-0,659$, $p<0,01$) и ($r=-0,624$, $p<0,05$).

Задача 7. Да се проследи динамиката на промяна на серумното ниво на Т, E₂, Т/E₂, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI и freeТ/E₂ при момчетата с ПГ в раз-

личните стадии на пубертетно развитие, да се сравни с промените в контролните групи и да се потърси връзка с развитието и персистирането на ПГ.

Както е известно възникналата през пубертета Г се очаква да претърпи спонтанно обратно развитие в рамките на 6–12 месеца след появата си.^(26, 32), но може да персистира до 1–2 години. Според скорошно лонгитудинално проучване на Mieritz et al. средната продължителност на ПГ е била 1,9 години⁽¹⁶²⁾, което е значително по-дълго от това, което се считаше в предходен период.

При някои мъже Г възниква през пубертета и не претърпява обратно развитие и остава като персистираща такава. Според различни автори честотата на персистиращата ПГ сред мъжете с Г варира от 2,8⁽¹⁷⁵⁾ до 10%^(8, 161, 169), а в проучване сред българското население проведено през 2019 година дори до 16,4%⁽¹⁸⁶⁾

Ето защо една от задачите, които си поставихме бе да проследим промените в стойностите на хормоналните показатели при момчетата и юношите с ПГ и съответните контролни групи през различните етапи на пубертета и да ги сравним с цел, ако е възможно да намерим фактор(и), които могат да влияят и да обяснят евентуалното персистиране на ПГ.

Както бе описано по горе момчетата с ПГ и контролната група бяха разделени според степента им на пубертетно развитие, бяха намерени средните стойности, медианите, стандартното отклонение и минималната и максималната стойност на следните показатели: серумно ниво на Т, Е₂, Т/Е, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI и freeТ, проследена бе динамиката им и бе направено сравнение. Получихме следните резултати:

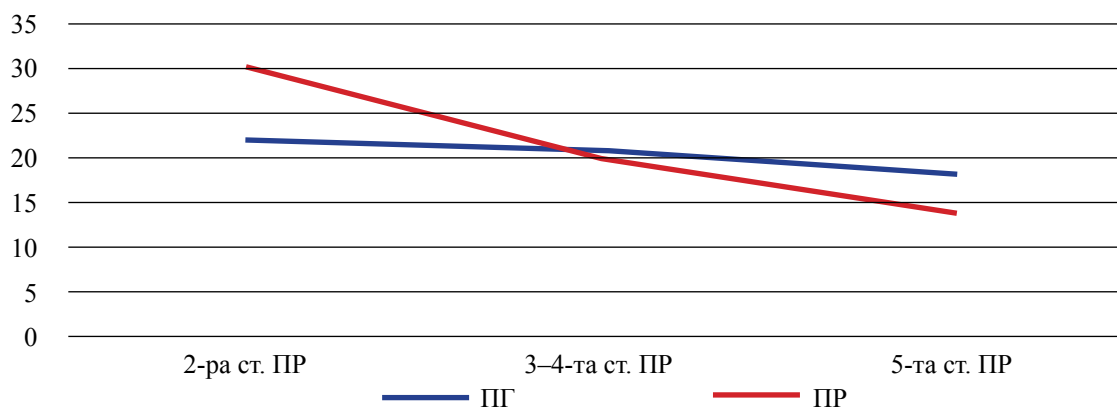
Табл. 34 Стойности на хормоналните показатели при момчетата и юноши с ПГ и контролна група – представени чрез средна аритметична стойност, (медиана), [минимална и максимална стойност], n-брой пациенти или контроли, p₁ – ниво на статистическа значимост между група с 2-ра ст. на пубертетно развитие и група 3–4-та степен, p₂ ниво на статистическа значимост между група с 3–4-та ст. на пубертетно развитие и група 5-та степен, p₃ – ниво на статистическа значимост между група с 2-ра ст. на пубертетно развитие и група 5-та степен

Показател	ПГ	К
T, nmol/l		
2-ра ст.	1,21 (0,69) [0,69-5,86], n=38, p ₁ <0,001	2,29 (2,13) [0,69-6,21], n=7 p ₁ =0,001
3–4-та ст.	8,15 (6,89) [1,74-22,30], n=42 p ₂ =0,014	9,3 (8,81) [0,69-20,80], n=15 p ₂ =0,174
5-та ст.	12,24 (11,2) [4,96-28,9], n=13 p ₃ <0,001	11,80 (11,20) [5,96-22,70], n=17 p ₃ <0,001
E₂, pmol/l		
2-ра ст.	136,23 (122,0) [73,4-470], n=38 p ₁ =0,965	79,53 (77,80) [23,2-120], n=6 p ₁ =0,132
3–4-та ст.	128,29 (119,50) [73,4-247], n=42 p ₂ =0,021	123,33 (109,0) [73,4-269,0], n=14 p ₂ =0,275
5-та ст.	170,31 (165,0) [80,0-359,0], n=13 p ₃ =0,047	148,29 (153,50) [73,4-245], n=16 p ₃ = 0,037
T/E₂		
2-ра ст.	9,89 (8,07) [1,47-37,8], n=38 p ₁ < 0,001	40,24 (38,15) [5,78-91,81], n =6 p ₁ = 0,058
3–4-та ст.	71,97 (61,03)[15,96-290,19], n=42 p ₂ =0,373	92,10 (84,51) [6,13-283,30], n=14 p ₂ = 0,967
5-та ст.	76,89 (64,0) [34,81-206,42], n=13 p ₃ <0,001	92,40 (79,11) [29,65-243,80], n=16 p ₃ = 0,012
SHBG		
2-ра ст.	22,25 (21,75)[7,12-69,4], n=36 p ₁ =0,433	30,0 (27,0) [25,4-40,7], n=6, p ₁ =0,020
3-4-та ст.	20,82 (18,9)[9,19-47,4], n=39 p ₂ =0,186	21,12 (14,4) [7,27-76,4], n=15 p ₂ = 0,859
5та ст.	18,16 (17,20) [8,83-30,0], n=12 p ₃ =0,340	14,08 (14,6) [6,10-23,50], n=16 p ₃ <0,001
Free T, pmol/l		
2-ра ст.	31,31 (17,10) [11,2-142,0], n=36 p ₁ <0,001	50,38 (43,0) [12,1-132,0], n=6 p ₁ =0,003
3–4- та ст.	202 (175,0) [36,0-680,0], n=39 p ₂ =0,006	260,28 (252,0), [11,2-640], n=15 p ₂ =0,105
5-та ст.	334,17 (289,0) [122,0-704, 0], n=12 p ₃ <0,001	362,38 (305,0) [172,0-731, 0], n=16 p ₃ <0,001

Показател	ПГ	К
BioavailableT, nmol/l		
2-ра ст.	0,74 (0,40) [0,26-3,30], n=36 <i>p₁<0,001</i>	1,2 (1,06) [0,28-3,10], n=6 <i>p₁=0,003</i>
3–4-та ст.	4,76 (4,10) [0,85-15,9], n=39 <i>p₂=0,006</i>	6,12 (5,90), [0,26-15,0], n=15 <i>p₂=0,105</i>
5-та ст.	7,91 (6,8) [2,86-16,5], n=12 <i>p₃<0,001</i>	8,51 (7,15)[4,0-17,2], n=16 <i>p₃<0,001</i>
FAI		
2-ра ст.	7,66 (3,85) [1,8-36], n=36 <i>p₁<0,001</i>	8,91 (7,50) [2,04-23,3], n=6 <i>p₁=0,004</i>
3–4-та ст.	44,73 (36,0) [6,80-197,0], n=39 <i>p₂=0,007</i>	67,23 (64,0) [1,79-140], n=15 <i>p₂=0,114</i>
5-та ст.	71,01 (68,5) [21,1-140], n=12 <i>p₃<0,001</i>	96,0 (76,5) [36,0-267,0], n=16 <i>p₃<0,001</i>
freeT/E2		
2-ра ст.	0,24 (0,19) [0,04-0,95], n=36 <i>p₁<0,001</i>	0,79 (0,70) [0,12-1,81], n=6 <i>p₁=0,026</i>
3–4-та ст.	1,88 (1,29) [0,33-8,47], n=39 <i>p₂=0,125</i>	2,63 (2,17) [0,10-8,72], n=14 <i>p₂=0,533</i>
5-та ст.	2,11 (1,78) [1,08-5,03], n=12 <i>p₃<0,001</i>	2,82 (2,27) [1,03-8,87], n=16 <i>p₃=0,002</i>

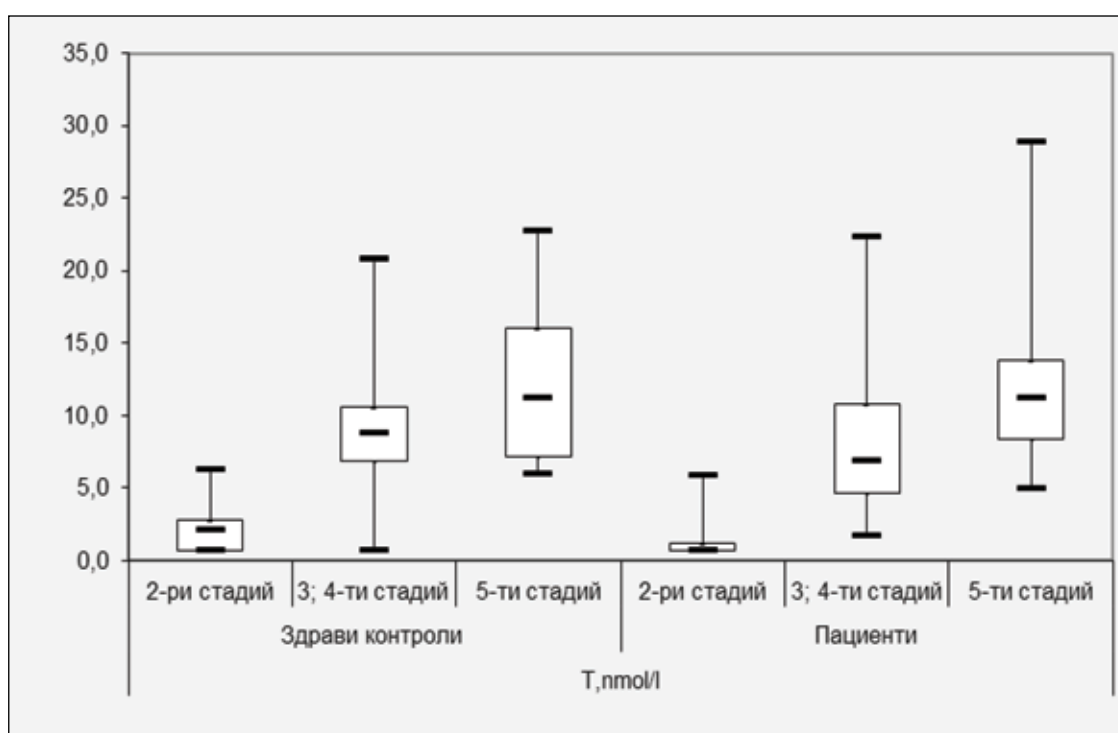
При проведените изследвания направи впечатление, че при контролната група бе налице статистически значима разлика в показателя SHBG между 2-ра и 3–4-та степен на пубертетно развитие както и между стойностите в началото на пубертетното развитие и в края му. За разлика от контролната група такава разлика не бе намерена нито между отделните стадии на пубертетно развитие нито между началото и края му при момчетата, които развиват ПГ. Представен графично този показател има следния вид:

Графика 10 Зависимост между нивото на SHBG и напредване на пубертетното развитие според стadiите по Танер при момчета с ПГ и контроли

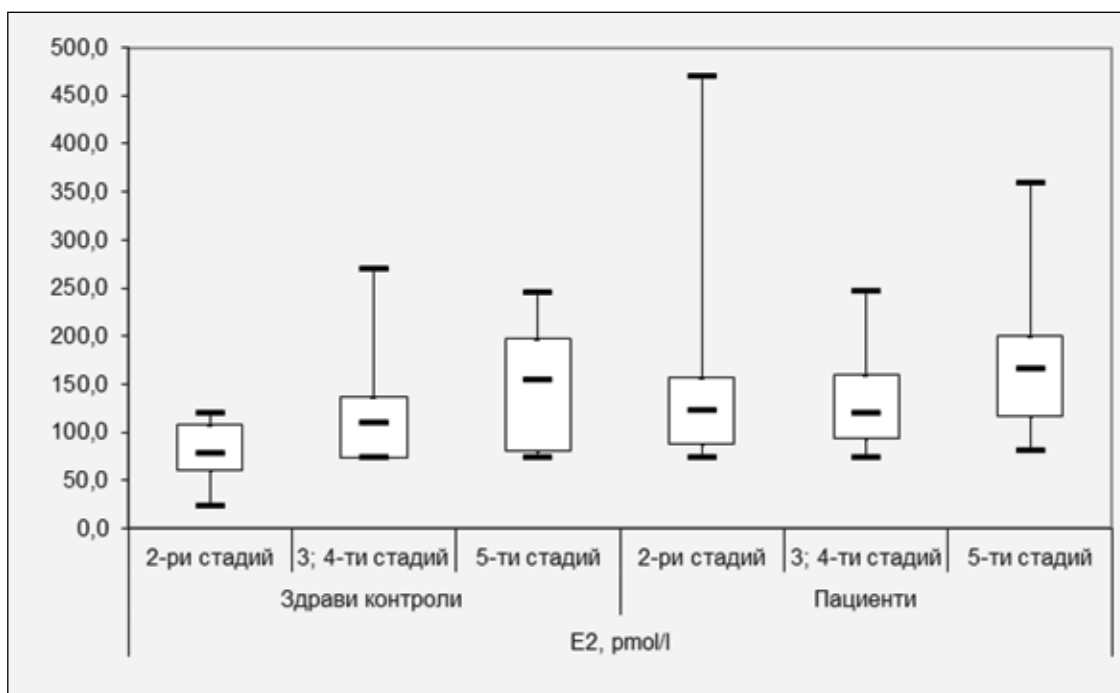


От тази графика се вижда много добре, че в началото на пуберета при момчетата във 2-ра степен, когато тестостероновото ниво е много ниско и не определя развитието на Г, серумното ниво на SHBG е по-високо в групата без Г, след което то значително спада с около (1/3) през 3–4-ти стадий и намалява на половина при завършено пубертетно развитие, докато при момчетата с ПГ разликата в нивото на SHBG между началото на пубертетното развитие и 5-та степен е едва с 16,4%. Конкретните стойности могат да бъдат видени от таблица 38.

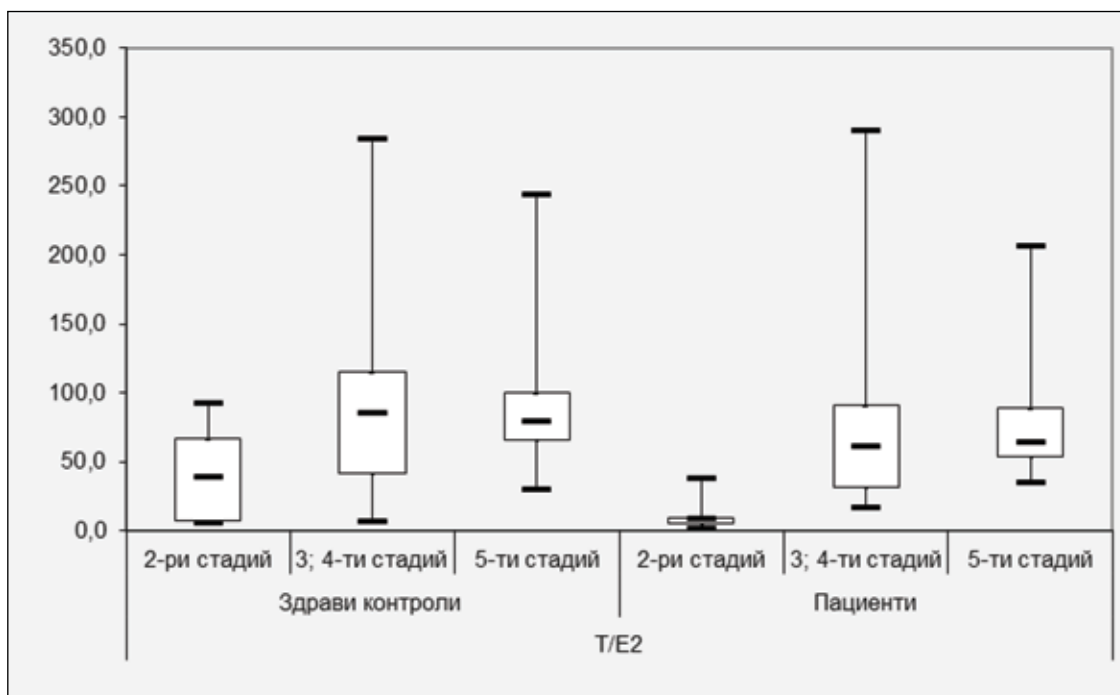
Графика 11 Серумно ниво на Т при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



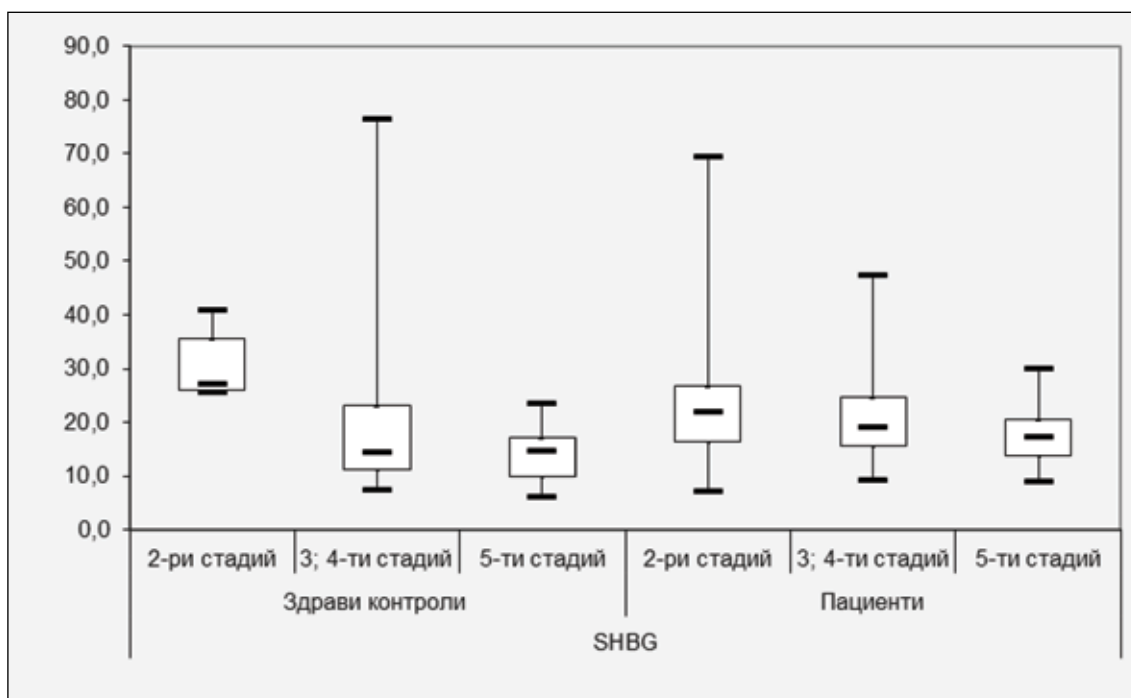
Графика 12 Серумно ниво на E_2 при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



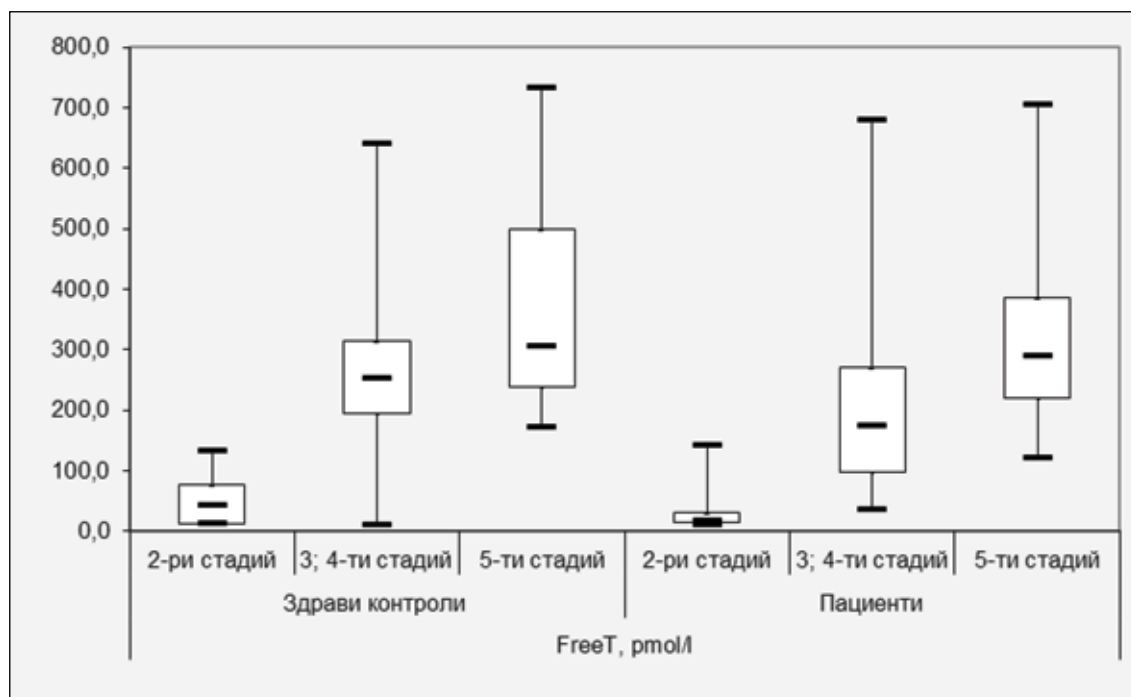
Графика 13 Отношение на T/E_2 при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



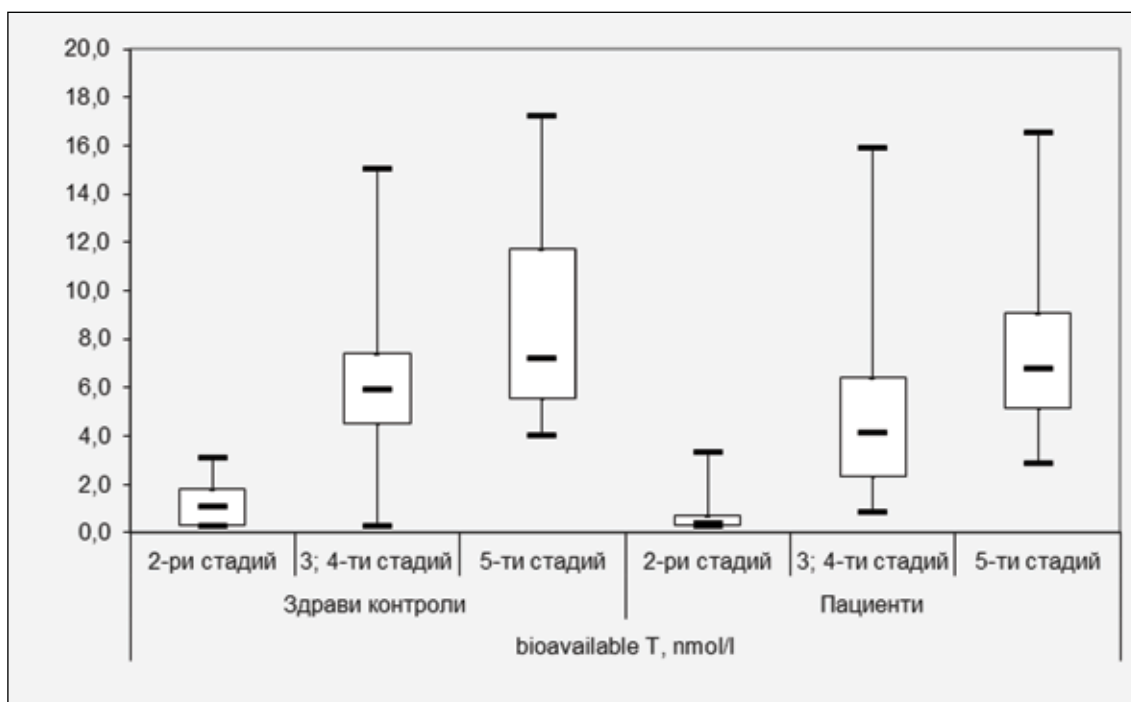
Графика 14 Серумно ниво на SHBG при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



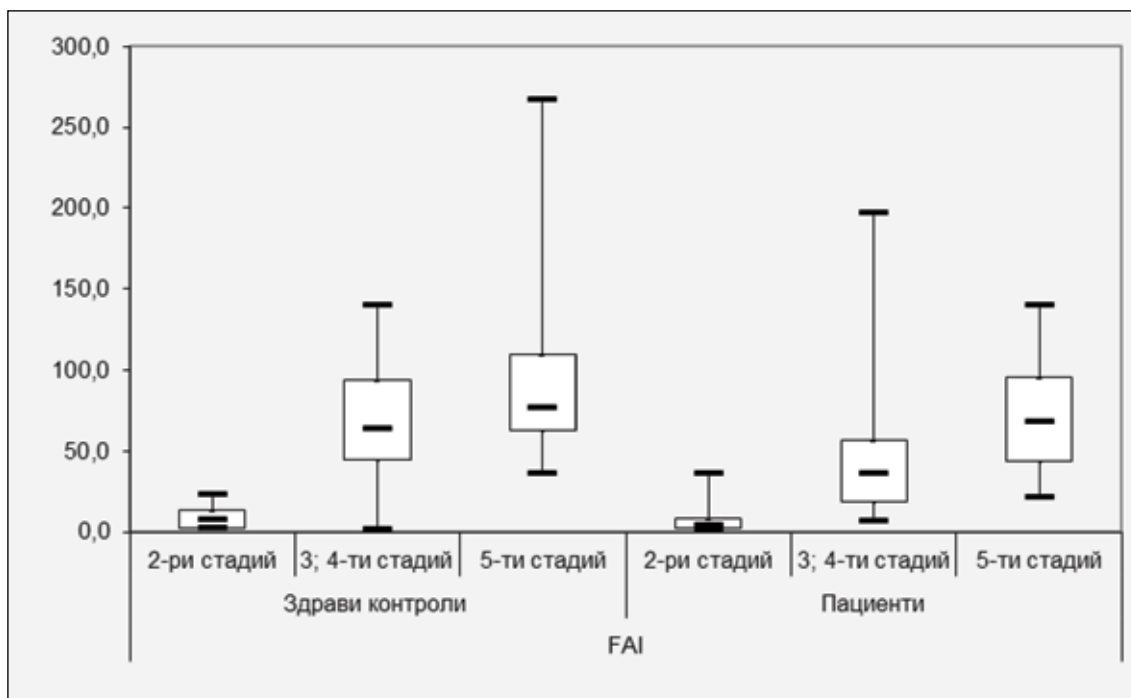
Графика 15 Серумно ниво на Free T при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



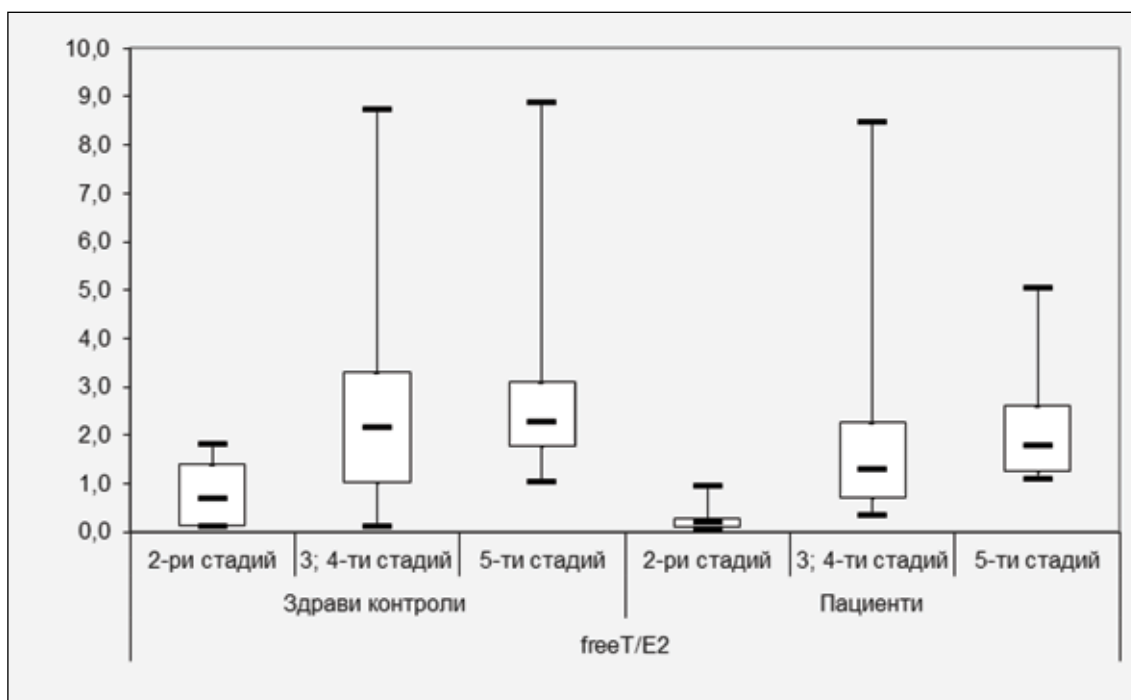
Графика 16 Серумно ниво на bioavailable T при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



Графика 17 Серумно ниво на FAI при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



Графика 18 Серумно ниво на free T/E₂ при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



Задача 8.1. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по възраст, възраст на развитие на ПГ и давност на състоянието.

8.2. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS_h, T/P, SDS_{BMI}

8.3. хормонални показатели: T, E₂, T/E₂, SHBG, free T, bioavailable T, FAI, freeT/E₂, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ

9. Да се потърсят рисковите фактори за развитие и за персистиране на ПГ.

В до тук разглежданите показатели разпределението на пациентите и контролните групи бе направено по степен на пубертетно развитие, и където е възможно на допълнителни групи според степента на охраненост. При това разпределение е възможно в отделните групи, най-вече в групата с 3–4-та степен пубертет да са включени както пациенти със скоро появила се ПГ, така и юноши, при които ПГ е с давност повече от 12 месеца.

Известен е факта, че е възможно хормоналните промени, които водят до поява на ПГ да се наблюдават само в най-ранните етапи от нейното развитие, а именно във флоридната фаза и с преминаването ѝ през преходната фаза в етапа на фиброзната (след приблизително 12 месеца) тези хормонални промени да не могат да бъдат регистрирани⁽¹³⁵⁾. В допълнение към тази възможност е и факта, че Kornejog и сътрудници намират експресирани рецептори за хормони в жлезистата тъкан само при пациенти във флоридната фаза.⁽¹²⁶⁾ С цел да се опита да потърсим хормоналните промени, които могат да доведат до поява на ПГ, пациентите бяха разделени на две нови групи, а именно – момчета с ПГ развила се в рамките на предходните 6 месеца преди направата на изследванията (n=21) и такива с давност на състоянието повече от 12 месеца (n=57). Двете групи бяха сравнени по следните показатели (табл. 39)

Табл. 39 Сравнение на момчета с давност на развитието на ПГ до 6 месеца и с персистиране повече от 12 месеца

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Възраст	ПГ <6 мес.	21	12,13	11,83	1,34	9,92	15,25	-6,66	76	<0,001
	ПГ >12 мес.	57	14,67	14,75	1,54	11,83	17,92			
Възраст на възникване на Г	ПГ <6 мес.	21	11,81	11,42	1,30	9,75	14,75	-0,82	76	0,417
	ПГ >12 мес.	57	12,04	12,00	0,97	10,00	14,25			
Давност преди хоспитализацията	ПГ <6 мес.	21	0,31	0,30	0,15	0,04	0,58	-9,98	76	<0,001
	ПГ >12 мес.	57	2,66	2,67	1,07	1,08	4,92			

Задача 8.2. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS_h, T/P, SDS_{BMI}.

Групите определени според давността на развитие на ПГ бяха анализирани по антропометрични показатели.

Табл. 40 Сравнение на антропометрични показатели при момчета с ПГ с давност до 6 месеца и момчета с ПГ персистираща повече от 12 месеца

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ<6 мес.	21	157,97	156,50	8,60	146,90	176,60	-5,96	76	<0,001
	ПГ>12 мес.	57	172,29	172,00	9,67	154,90	194,00			
SDSh	ПГ<6 мес.	21	1,33	1,14	1,06	-0,10	3,40	0,28	76	0,783
	ПГ>12 мес.	57	1,24	1,37	1,18	-1,53	3,84			
Т	ПГ<6 мес.	21	100,90	101,00	12,56	78,00	127,00	-1,63	76	0,108
	ПГ>12 мес.	57	106,81	104,00	14,75	79,00	140,00			
Т/Р	ПГ<6 мес.	21	0,64	0,64	0,08	0,46	0,80	0,98	76	0,332
	ПГ>12 мес.	57	0,62	0,61	0,08	0,41	0,82			
BMI	ПГ<6 мес.	21	31,30	30,45	5,46	19,32	43,00	-0,84	76	0,406
	ПГ>12 мес.	57	32,68	32,09	6,76	20,50	53,14			
SDS BMI	ПГ<6 мес.	21	4,69	4,63	2,35	-0,58	9,00	0,26	76	0,796
	ПГ>12 мес.	57	4,53	4,32	2,57	-0,52	11,65			

Задача 8.3. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят хормонални показатели: Т, E₂, Т/E₂, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, freeТ/E₂, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ при пациентите от двете групи.

С цел да се опитаме да намерим причините от една страна за развитие на ПГ, а от друга за персистирането ѝ само при някои индивиди сравнихме нивата на половете, гонадотропните хормони, пролактиновото ниво и инсулиновата секреция при двете групи юноши – табл. 41.

Табл.41 Сравнение на хормонални показатели, инсулинова секреция и серумно ниво на лептин при юноши с ПГ във флоридна фаза (давност до 6 месеца) и фиброзна фаза (давност >12 месеца)

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Т, nmol/l	ПГ<6 мес.	21	1,82	0,69	2,80	0,69	11,20	-4,45	75	<0,001
	ПГ>12 мес.	56	8,05	6,75	6,16	0,69	28,90			
E ₂ , pmol/l	ПГ<6 мес.	21	140,70	120,00	88,72	73,40	470,00	0,01	75	0,993
	ПГ>12 мес.	56	140,57	132,00	53,69	73,40	359,00			
Т/E ₂	ПГ<6 мес.	21	17,19	7,29	32,84	1,47	152,59	-3,45	75	0,001
	ПГ>12 мес.	56	62,58	51,87	56,60	3,77	290,19			

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
SHBG	ПГ<6 мес.	20	23,34	22,60	12,72	7,12	69,40	1,40	70	0,165
	ПГ>12 мес.	52	19,79	17,55	8,16	7,39	47,40			
FreeT, pmol/l	ПГ<6 мес.	20	44,44	17,10	79,29	13,10	339,00	-3,93	70	<0,001
	ПГ>12 мес.	52	205,13	155,50	175,64	11,20	704,00			
bioavailable T, nmol/l	ПГ<6 мес.	20	1,04	0,40	1,85	0,31	7,90	-3,92	70	<0,001
	ПГ>12 мес.	52	4,84	3,65	4,16	0,26	16,50			
FAI	ПГ<6 мес.	20	10,08	3,85	19,27	2,32	87,00	-3,74	70	<0,001
	ПГ>12 мес.	52	45,55	37,00	40,53	1,80	197,00			
freeT/E2	ПГ<6 мес.	20	0,44	0,18	1,01	0,04	4,62	-3,08	70	0,003
	ПГ>12 мес.	52	1,65	1,15	1,64	0,09	8,47			
FSH	ПГ<6 мес.	21	2,09	1,92	1,41	0,30	5,71	-3,49	75	0,001
	ПГ>12 мес.	56	4,23	3,59	2,66	1,15	15,70			
LH	ПГ<6 мес.	21	1,70	1,22	1,75	0,10	6,42	-3,55	75	0,001
	ПГ>12 мес.	56	3,73	3,28	2,40	0,21	13,40			
Prl	ПГ<6 мес.	21	195,57	171,00	96,03	80,30	409,00	-0,54	74	0,590
	ПГ>12 мес.	55	207,66	195,00	83,64	68,30	466,00			
Insulin 0'	ПГ<6 мес.	19	21,15	21,90	9,03	3,30	39,60	-0,74	73	0,459
	ПГ>12 мес.	56	23,43	24,15	12,26	4,84	69,20			
Insulin 120'	ПГ<6 мес.	19	113,34	95,20	64,82	30,70	271,00	0,72	72	0,472
	ПГ>12 мес.	55	101,73	86,90	58,84	15,80	300,00			
HOMA-IR	ПГ<6 мес.	19	4,19	4,50	1,88	0,59	7,92	-0,53	72	0,596
	ПГ>12 мес.	55	4,56	3,95	2,79	0,79	16,61			
Leptin	ПГ<6 мес.	14	25,65	26,87	11,47	4,34	43,00	1,73	42	0,092
	ПГ>12 мес.	30	19,22	17,79	11,53	0,06	43,00			

Както може да се види от таблица 41 показателите, по които е налице значима разлика са следните – серумно Т ниво, free T, bioavailable T, FAI, T/E₂ freeT/E₂, както и гонадотропните хормони LH и FSH. От друга страна липсва сигнификантна промяна в стойностите на E₂ и SHBG. Както бе установено при сравнението на възрастта на пациентите в двете групи е налице сигнификантна разлика от повече от 2 години (табл. 39). Тъй като това е възрастта на пубертетното развитие и съответно групата с по-големи момчета очаквано е с по-напреднал пубертет. Съответно на това е и достоверно по-високо тестостероново ниво, ниво на свободните фракции и FAI. От друга страна, обаче при така разпределените в групи момчета не се регистрира очакваното спадане на серумното ниво на SHBG⁽¹¹⁹⁾. Полученият резултат

за липса на статистическа значима разлика в стойностите на SHBG при 12 и 14 годишните момчета, съответно с флоридна и фиброзна фаза на ПГ потвърждава и получените в задача 7 резултати (табл. 38, графики 10 и 14). А именно при момчета с ПГ с напредване на пубертетното развитие не се регистрира очакваната редукция на нивото на основният протеин, който свързва Т и определя биологично активната фракция. Следователно, въпреки че намираме достоверна разлика в нивата на free Т, bioavailable Т и FAI между двете групи, вероятно при момчетата с ПГ нивата на свободните андрогени на тъканно ниво не са достатъчно високи, за да антогонизират ефекта на естрогените върху паренхима на гърдите и да обусловят обратното развитие.

По отношение на серумното ниво на E_2 от получените резултати се вижда, че стойностите му при по-малките момчета с флоридна Г са еднакви с получените при по-големите момчетата с фиброзна Г. Както е известно естрогените в мъжкия организъм се образуват в следствие на процеса ароматизация от андрогени. В началните етапи на пубертетно развитие, когато, както намираме, нивата на основният андроген са по-ниски, за да имаме еднакви нива на E_2 с тези на по-големите момчета с очаквано повече субстрат за ароматизация би следвало да се дължат на по-високата активност на ароматазата. Както може да се види от таблица 36 при сравнение на антропометричните показатели макар и по-ниски момчетата с флоридна ПГ са със сходно тегло като на по-големите момчета. Ето защо може да предположим, че наднорено представената подкожна мастна тъкан и експресираната в повишено количество ароматаза водят до високи естрадиолови нива, които при индивидите в по-ранен етап на пубертетно развитие, съответно с по-ниски андрогени, обуславят развитието на ПГ. С напредване на пубертета не се регистрира промяна в естрадиоловата стойност, която остава стационарна.

Както и при предходното разпределение на момчетата с ПГ по степен на пубертетно развитие, така и при разпределението според давността на жлезистата про-

лиферация не намерихме статистически значима разлика в стойностите на лептина в двете групи.

Според нашите резултати не успяхме да докажем роля на молекулата на лептина на нито по отношение на появата на ПГ, нито връзка с персистирането ѝ.

При няколко лонгитудинални проучвания е наблюдавано покачване на серумното ниво на пролактин непосредствено преди развитието на ПГ и последващото му спадане. Забавяне в намалението на серумното му ниво също е било обвързано с персистиране на пубертетната Г.⁽¹³⁵⁾ С оглед на тези данни изследвахме и нивото на Prl при двете групи пациенти. От проведените изследвания не бе установена статистически значима разлика в нивото му при момчетата със скорошна ПГ и тези с дълготрайна ПГ. Тъй като в нашето изследване са включени пациенти с вече развила се ПГ е възможно описаното покачване непосредствено преди развитието ѝ да не е било регистрирано.

Задача 9. Да се потърсят рисковите фактори за развитие и за персистиране на ПГ.

С цел да се опитаме да намерим кои са рисковите фактори от една страна за пролиферация на паренхима на гърдите при момчета и юноши в пубертетна възраст, а от друга за липсата на обратно развитие при някои момчета сравнихме описаните по-горе показатели за възраст, антропометричните измервания и хормоналните показатели с контролни групи, съответни по възраст и степен на пубертетно развитие.

От проверените показатели не бе намерена статистически значима разлика между пациентската и контролната група при никой от показателите и съответно не успяхме да определим рискови фактори за развитие и персистиране на ПГ.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Задача 1. Да се анализират хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД момчета за 10-годишен период (2009–2018) и да се определи честотата на гинекомастия сред тях и в какъв процент от случаите е асоциирана със затлъстяване.

Според нашите резултати, които не са основани на епидемиологично проучване, а са базирани на извадка от единствен център честотата на Г сред хоспитализираните момчета и юноши е 7,7%. Тази стойност е близка до установената от проф. Куманов и сътрудниците му при тяхно проучване от 2009 година – около 4% сред 10–19-годишната възрастова група⁽¹³⁰⁾ и много различна и близо 3 пъти по-ниска от честотата от 23%, която Mieritz et al. намират при момчета от Дания⁽¹⁶⁰⁾, както и от честотата, която Braunstein дава като максимална. Според негови публикации до 69% от момчетата развиват ПГ⁽³¹⁾. Близка да тази стойност е и честотата от 49% (52 от 106) от момчетата проследени за период от 8 години (от 10 до 18-годишна възраст) в Дания, които са развили Г.⁽¹⁶²⁾ Трябва обаче да се отбележи факта, че при 25 от тях (приблизително половината) тя е била интермитетна. Тоест напълно е възможно и в нашата страна честотата на интермитетната ПГ да е много по-висока и заради преходния ѝ характер тези пациенти да не достигат до консултация от детски ендокринолог и хоспитализация. По-големият процент на пациенти с гинекомастия сред хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ в сравнение с амбулаторно прегледаните момчета от колектива на проф. Куманов е възможно да се дължи на включването в тази група и на предпубертетните момчета и тези с патологична Г.

В направената извадка за 10-годишен период прави впечатление, че в 1/3 от хоспитализираните пациенти от мъжки пол причината е затлъстяване. В групата с Г асоциацията на Г и затлъстяване е високостепенна – 80% от момчетата и юношите с

Г са със затлъстяване или наднормено представена подкожна мастна тъкан. Подобно наблюдение има и при редица други проучвания, които намират повишена честота на Г при индивиди със затлъстяване. Така например в едно проучване на база данни от 1997 до 2008 година са установени 69 пациента с Г. По критерий индекс на телесната маса (Body Mass Index- BMI) 51% са били със затлъстяване, 16% – с наднормено тегло и 33% – с нормално. В някои изследвания е установена ясна правопрпорционалната зависимост между наднорменото тегло и затлъстяването и повишената честота на развитие на Г, както и между BMI и размера на гърдите.^(73, 167, 185)

В нашата извадка процентът на асоциация е дори още по-висок, като е възможно това да се дължи на факта, че нашето проучване е проведено в профилирана клиника по ендокринология, където е налице концентрация на съответни пациенти, а и е направено 10 години по-късно, а е известно, че честотата на затлъстяване се покачва с всяка изминала година.

Задача 2. Да се определи етиологията на Г при момчета и юноши в изследваната група.

В прегледаната литература не бяха намерени конкретни данни относно честотата на патологичната гинекомастия и съответно на отделните причини в детската и юношеската възраст. Ето защо една от задачите на настоящия дисертационен труд бе, доколкото е възможно, да се определи етиологията на Г, в каква част от случаите е патологично явление и какви са подлежащите причини за развитието ѝ.

В литературата има много оскъдни данни относно честотата на предпубертетната Г, както и относно причините за развитието ѝ. В нашата извадка 12/157 (7,64%) от момчетата са с развитие на Г преди 9-годишна възраст и без други пубертетни белези. В две проучвания е намерена честота съответно 5%⁽⁷⁰⁾ и 5,4%⁽¹³⁾, като само във второто при 2/29 момчета е установен ароматазен излишък, а при другите 27 момчета не е установена причина. Тоест намерената при нашите пациенти честота е близка, макар и по-висока до тази съобщена от други автори.

В нашата група прави впечатление високата честота на затлъстяване (10/12) момчета, половината от които са с регистрирани повишени нива на E2, които биха могли да се обяснят с повишеното количество на ензима ароматаза в наднормено представената мастна тъкан, а при още три момчета и с регистрирани изпреварваща костна възраст, съответна на пубертетна, която би могла да се обясни с по-високото тегло на децата свързано със затлъстяването.

В тази група е налице и един пациент, при който се установи комбинация от няколко фактора, които могат да доведат до развитие на Г – прием на медикаменти, които водят до хиперпролактинемия, затлъстяване с повишена ароматазна активност довела до наличие на наднормен E2 и все още предпубертетно серумно Т ниво. Възможно е, въпреки че липсват публикации в тази насока, при някои индивиди за развитието на патологична или пубертетна Г да допринесе и комбинация от няколко фактора. Твърде трудно и спекулативно би било, ообаче, да се определи кой точно е водещ.

Според нашите данни при 8/157 пациента (5,09%) се диагностицира първична тестикуларна увреда в следствие на вродени или придобити заболявания, съответно развитие на Хипергонадотропен хипогонадизъм и при 10 (6,37%) данни за Хипогонадотропен хипогонадизъм. Подобно клинично и хормонално проуване има и Kulshreshtha et. al при 94 момчета на възраст от 10 до 20 години с Г. Получените от този колектив данни за етиологията на Г при момчета в пубертетна възраст са близки до нашите. При 4 (4,25%) от тях те установяват хипогонадотропен хипогонадизъм, при 4-ма хипергонадотропен хипогонадизъм и при останалите 90,4% не установяват причина за развитието на Г и приемат, че са касае за пубертетна такава.⁽¹²⁹⁾

В изследваните юноши с Г се открие и група с повишено ниво на пролактин – общо 19. Тази група е изключително хетерогенна, но за целта на този труд би могла да бъде условно разделена на две подгрупи- с доказана причина за повишените нива на Prl и такава с неясна причина за повишението му. При част от пациентите хи-

перпролактинемията е вторично явление. Тя се дължи на употреба на медикаменти, които водят до хиперпролактинемия при 3 момчета. Едното от тях е и със затлъстяване и високи естрадиолови нива в предпубертетна възраст (тоест с мултифакторна етиология на развитието на Г), а другото – с аденом. При три момчета (1,92%) високите нива на Prl са довели до развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм. От тях 2 са с късен пубертет дължащ се именно на високите пролактинови нива, а при едно от момчетата се доказва и хиперплазия на аденохипофизата от образна диагностика на ЦНС. При едно момче повишеното ниво на пролактин бе установено заедно с повишен TSH в следствие на недиагностициран АТ на Хашимото. Както се вижда в едва около 1/3 от случаите е налице категорична причина за развитието на хиперпролактинемия. В литературата липсват данни относно честотата на случаите с повишена по една или друга причина пролактинова секреция що се касае за детската и юношеската възраст.

При останалите 13 момчета (около 66% от случаите с повишен Prl) не бе установена причина за развитието на хиперпролактинемия и тя може да бъде сметена за първично явление, при което по-краткотрайно или дълготрайно покачване на пролактиновите нива в различна степен допринася по известните ни патогенетични механизми за развитието на Г. В литературата, въпреки че са известни тези механизми, по които повишената секреция на пролактин води до развитие на Г, липсват конкретни данни за честотата на момчетата с повишен пролактин и Г, както и липсва консенсус относно въпроса дали това е патологично покачване на пролактина, което има своята роля за развитието на ПГ или физиологично явление в началото на пубертета. Допълнителни затруднения произхождат от трудната интерпретация на резултатите от серумните нива на пролактин поради специфика на преданалитичната фаза. Може би е разумно да имаме в предвид, че при някои момчета, при които имаме анамнестични данни за прием на медикаменти или е доказана чрез образна диагностика хиперплазия на аденохипофизата или аденом може да бъдем

категорични, че се касае за патология. При останалите, според нашето изследване около 2/3 пациенти, може повишението на Prl да се разглежда като особеност на физиологията, довела до развитие на Г. Би било добре тези момчета да се проследят във времето за естествената еволюция на тяхната Г и дали ще претърпи спонтанен регрес или ще остане като персистираща. Също така като бъдеща задача би могло да се проследи динамиката на пролактиновата секреция като се изследва периодично и се определи дали това повишение ще се запази, ще спадне до физиологични нива спонтанно с напредване на пубертета или ще се увеличи още повече.

От така на правеният анализ на етиологията на Г се вижда, че от всички 145 момчета с развитие на гинекомастия в пубертетна възраст при 24,21% е диагностицирана патологична причина за развитието на Г.

Задача 3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с гинекомастия по следните параметри:

3.1. Едностранност или двустранност на развитието на Г

Според нашите данни честотата на едностранност на процеса на жлезиста пролиферация на паренхима на гърдите при момчета е значително по-ниска в сравнение с литературните данни като едва 7,64% са с едностранна в сравнение с 23–25% според литературата. Като този показател е сходен във всички изследвани групи и на практика изцяло е двустранна при групите с патологична Г.

Задача 3.2. Възраст на поява на Г

Получените средни за цялата група резултати (12,04 г.) за възрастта на развитие на Г при момчета от нашето изследване съвпада с данните от литературата, които посочват възрастта от 12–13 години за обичайна за развитието на ПГ. В същия възрастов диапазон попадат и случаите на патологична Г – приблизително 12,77 г. за момчетата с Хипогонадотропен хипогонадизъм и с още около половин година по-късно за тези с Хипергонадотропен хипогонадизъм. Ето защо, когато оценяваме

момче с Г, развила се във възрастта 12–13 години не би трябвало с лекота да приемаме, че се касае за ПГ и гинекомастия с различна етиология също се развива в пубертетния период. Трябва обаче да отбележим, както е видно от таблица 4, че между средната възраст на развитие на ПГ (11,85 г) и възрастта на поява на патологичната Г при хипер- и хипогонадотропен хипогонадизъм (съответно 13,57 г и 12,77 г.) е налице сигнификантна разлика от почти 2 и почти 1 години. Тези патологични типове се развиват значаително по-късно – на близо 14 и 13-годишна възраст. От друга страна в изследваната от нас група с ПГ преобладават пациенти със затлъстяване, което както се вижда може да бъде свързано с по-ранно развитие на ПГ (11,69 г.) в сравнение с 13,13 години при нормално охранените момчета с физиологична ПГ. Ето защо вероятно възрастта на развитие на гинекомастия не би могла да бъде детерминираща за различаването на патологична от физиологична, но би могла да бъде от помощ и да подсказва необходимостта от по-детайлно търсене на патология.

Както се вижда от направения анализ наднормено представената подкожна мастна тъкан, оказва влияние върху възрастта на възникване на ПГ. Вероятно статистически значимото по-ранно възникване на ПГ при момчетата с наднормена мастна тъкан и затлъстяване (1,44 г.) е свързано с по-голямата активност на наднормено представеният ензим ароматаза, съответно по-високите нива на естрогени, които оказват ефект върху костното съзряване и началото на пубертетното развитие и съответно феномени на пубертета като ПГ.

Задача 3.3. Давност на наличието ѝ и след каква продължителност на симптомите се търси лекарска помощ.

От получените резултати се вижда, че като цяло продължителността на наличие на Г, за всички групи независимо на каква възраст се е развила, преди да се потърси лекарска помощ е дълъг – 1,74 години. Особено внимание трябва да се обърне на факта, че при предпубертетната Г, която винаги се приема за патологична, средната продължителност е почти две години. В тази група има и случай на екстремно про-

дължителност на Г (5 години) преди да се потърси лекарска помощ. Още по дълъг (почти 3 години) е периодът на персистиране на Г при момчета с Хипогонадотропен хипогонадизъм. Ако приемем, че наличието на гърди е било причина тези пациенти да се консултират със специалист, то може да видим (Табл.4, граф. 5) , че това се е случило дълъг период след появата им и съответно е отложило във времето диагностицирането им. Независимо дали се касае за предпубертетна Г, физиологична ПГ, или патологична, дължаща се на хипергонадотропен хипогонадизъм или на хиперпролактинемия, които също възникват през пубертета давността на наличие на гърди при момчетата и юношите не би могъл да бъде критерий за диференциране на физиология и патология и само групата с хипогонадотропен хипогонадизъм има статистически значимо по-дълга давност на симптомите. Това съответно е придружено със значително закъснение на пубертетното развитие преди да се уточни етиологично.

Най-голям брой момчета и юноши от всички групи без изключение (над половината средно, а при тези с Хипогонадотропен хипогонадизъм-всички) са потърси лекарска консултация едва при дълготрайност на състоянието над 12 месеца, което показва, че не толкова появата на гърди, колкото персистирането на проблема и липсата на обратно развитие притеснява пациентите. Около 1/4 са посетили лекар в ранната пролиферативна фаза, когато често Г е и симптоматична, което потвърждава факта, че развитието на белег характерен за противиположния пол в съчетание с болка и дискомфорт би могло да бъде причина за консултация с лекар.

Полученият от нашето изследване резултат относно персистиращата ПГ в известна степен потвърждава личните наблюдения на De Sanctis, който намира, че регресия на гинекомастията се наблюдава след 3-годишен период при 84%, 47% и 20% съответно при лека, умерена и високостепенна.⁽²⁰⁸⁾ Както се вижда и от нашата група пациенти, въпреки че те не са проследени лонгитудинално почти 3/4 от групата с персистиране на симптома след повече от 36 месеца е представена от момчета с високостепенна Г, а лекостепенна има едва при 7,7%.

Задача 3.4. Наличие на симптоматична Г – болка/дискомфорт, промяна в надлежаша кожа, наличие на секреция

Резултатите от анамнестичните данни относно наличие на болка/дискомфорт, секреция или промяна в кожата показват, че по-голяма част от пациентите нямат оплаквания при равитието на гърди, а алармиращи симптоми като изтичане на секрет или промяна в надлежашата кожа не се наблюдават в детската и юношеската възраст. Потвърждават се данните, че Г е симптоматична в ранната си фаза на развитие, в случая в нашата група средно до около 10 месеца от появата ѝ, а с напредване на времето и преминаване във фиброзната фаза симптомите намаляват и изчезват.

Задача 3.5. Анамнестични данни за наследственост

От получените по този показател резултати от табл. 6 става ясно, че при момчетата с патологична Г – с Хипер- и Хипогонадотропен хипогонадизъм не е налице наследственост. Този резултат е логичен и очакван, тъй като като цяло това са състояния, при които няма конкретна наследственост,

Групата с повишени стойности на пролактин е хетерогенна. В нея попадат пациенти с лекарствено индуцирана хиперпролактинемия, момче с недиагностициран АТ на Хашимото и с данни за аденоми, както и такива и неизяснена причина за повишения пролактин, при които е възможно да е преходно състояние свързано с началото на пубертета и както е описано в литературата това да е индуцирало жлезната пролиферация. В тази хетерогенна група само при 2 от 11 момчета са налице данни за наследственост. Тоест при групите с патологична Г през пубертетната възраст като цяло се отчита липса на наследственост. Сходно е разпределението и в групата с предпубертетна Г.

Прави впечатление, че анамнеза за наследственост тоест анамнестични данни за наличие на Г при родственик от мъжки пол има в най – голяма част (почти 30%) в групата на пациентите с ПГ. Възможно е да се спекулира, че наследствени фактори

като активността на ензима ароматаза или експресия на определни генни полиморфизми в естрогеновите рецептори имат отношение към развитието на ПГ.

Задача 3.6. Наличие на емоционален дискомфорт и довела ли е Г до промяна в навици на спорт и начин на обличане

Повече от 1/3 от децата с Г и затлъстяване и около 28% от слабите, които са разпитани не отдават голямо значение на развитието на гърди. По-голяма част от пациентите признават, че това им създава чувство на срам, смущение/намалено самочувствие, притеснение/тревожност, станало е повод за преглед и изследвания, довело е до преустановяване на спортна дейност или до промени в дрехите, като повечето от разпитаните са дали повече от един отговор, тоест влиянието на Г върху психо-емоционалното състояние на пациентите с комплексно. Подобно проучване са направили и екип от Турция. Kiliç et al. намерили емоционален дискомфорт при 24,6% от момчетата с Г насочени за изследвания.⁽¹¹⁸⁾ Едно от малкото психологически проучвания по тази тема са показали повишени нива на тревожност, депресия и фобия от социални контакти.⁽¹²¹⁾ Получените в нашето изследване резултати показват дори по-висок процент на момчета, при които Г е довела до емоционален дискомфорт.

Задача 4. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по следните клинични параметри

Задача 4.1. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI и да се сравнят с контролна група момчета и юноши без Г на същата възраст и степен на пубертетно развитие

От получените данни относно антропометричните показатели на момчетата с втора степен на пубертетно развитие с ПГ и контролната група (табл. 8.) се вижда, че момчетата с ПГ са с по висок ръст, тегло, SDSw, обиколката на талията и отношението T/P, както и BMI и SDS BMI и е налице статистическа значимост. Тези разлики в антропометричните показатели биха могли да повлияят върху нивата на

хормоните, да обусловят разлики между групата на пациентите и контролите включително и по отношение нивото на лептин.

Ето защо от групата с ПГ и 2-ра степен на пубертетно развитие бяха извадени 8 момчета с екстремно затлъстяване, така че да се елиминира статистически значимата разлика в антропометричните показатели и двете групи да са сравними. Така се формира нова група 1А. При сравнение на същите показатели (табл. 9) не бе намерена статистически достоверна разлика, което ни дава основание да сравняваме хормонални и други показатели.

При групата момчета с 3–4 степен на пубертетно развитие при разглежданите антропометрични показатели се вижда, че както и при юношите с втора степен на пубертетно развитие и при тази група в общата (табл. 10) и в групата с нормална степен на охраненост (табл. 12) са налице по-високи ръст, тегло, по-голяма обиколка на талията и отношение Т/Р, както и по-високи стойности на SDS за ръст, тегло и индекс на телесна маса за групата с ПГ, но в тази пубертетна група без статистическа значимост на тези разлики.

Изключение се наблюдава при пациентите и контролите с 3–4 ст. пубертетно развитие със затлъстяване (табл. 11), при които контролната група е с по-високи стойности на изброените по-горе антропометрични показатели, отново без статистически значима разлика. Тоест по отношение на втората група момчета в разцвета на пубертетното си развитие (3–4 степен) при сравнението на изследваната група и контролите липсва разлика в антропометричните показатели.

При групата със завършено пубертетно развитие (табл. 13) значима статистическа разлика има само в ръста, но не и в SDS, такава липсва и във всички останали показатели за охраненост, въпреки че отново трябва да се отбележат по-високите стойности на всеки един показател за групата с ПГ. При така сравнените антропометрични показатели на пациенти и контролни, съответни по степен на пубертетно развитие, при които липсва достоверна разлика ни дават основание да сравняваме

групите по хормонални показатели, показатели за оценяване на въглехидратната обмяна и серумно лептиново ниво с цел да намерим връзка с развитието на ПГ независимо от представеността на мастната тъкан при индивидите.

Задача 4.2. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по степен на пубертетно развитие по Танер.

От таблица 14 и графика 7 се вижда, че най-голям брой момчета с ПГ са постъпили в началният втори стадий на пубертетно развитие по Танер, което съвпада и с появата на Г, която в този период е и най-често симптоматична. Поравно са момчетата в 3-ти и 4-ти стадий на пубертетно развитие. По литературни данни тези два етапа от пубертета се разглеждат заедно и редица автори определят, че тогава е пиковата честота на ПГ. Както се вижда и от нашите резултати това е най-голямата група (половината от пациентите). Групата от момчета със завършено пубертетно развитие – 5-та степен по Танер и персистираща ПГ в нашата кохорта е 13,41%, което е близко до съобщаваната от епидемиологични проучвания сред юноши честота от 10% за персистираща ПГ, по малко от статистиката при възрастни, според която около 25% от възрастните мъже имат персистираща ПГ и по-малко от съобщаваната от Zosi et al. честота от 20% персистиране на умерената и 40% на високостепенната ПГ (250). Още по-висока честота на персистиране дава в свое проучване De Sanctis, според който регресия на гинекомастията се наблюдава след 3-годишен период при 84%, 47% и 20% съответно при лека, умерена и високостепенна ПГ.⁽²⁰⁸⁾

Задача 4.3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по степента на Г

От направеният анализ се вижда, че по равни части от близо 30% от постъпилите в клиниката пациенти са с високостепенна 3-та и 4-та степен на Г. Най-голяма част от пациентите с ПГ са с 2-ра степен на ПГ, а най-малка е частта с 1-ва степен Г. Тоест над 90% от пациентите с ПГ е налице хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата и наличие на инфрамамарна гънка. Само при първа степен разви-

тие на гърди е налице преобладаване на индивидите с нормална степен на охраненост (2/3 срещу 1/3 със затлъстяване), а при втора пропорционалността е обратната 1/3 срещу 2/3 със затлъстяване, а в групите с 3-та и 4-та степен на ПГ само двама са с нормална степен на охраненост, а при всички останали момчета е налице и затлъстяване. Като имаме предвид, че по-голяма част от пациентите са с наднормено тегло и затлъстяване и, факта, че заедно с жлезистия компонент на гърдите при индивидите със затлъстяване и Г е налице и локално представена подкожна мастна тъкан, която е източник на ензима ароматаза (естроген синтетаза) обясняваме факта, че повечето момчетата с нормално тегло ще развият 1-ва или 2-ра степен Г, а тези със затлъстяване се очаква да имат хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата, а комплексът мамила-ареола е на същата височина или под нивото на инфрамамарната гънка.

Задача 5.1. Да се изследват и сравнят с контролна група нивата на половите хормони Т, Е₂, отношението Е₂/Т, нивото на SHBG, да се изчисли нивото на свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и отношението free Т/Е₂ при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие.

От получените в таблица 15 резултати се вижда, че в началото на пубертета, между момчетата с ПГ и контролната група липсва статистически значима разлика в нивото на Т, free Т, bioavailable Т и FAI, а е налице сигнификатна разлика в нивото на Е₂. Това високо серумно ниво на Е₂ е причина и за сигнификантно по-ниското отношение на Т/Е₂ при групата с ПГ в сравнение с контролите. Тоест в както се вижда от стойностите на хормоните и отношението андрогени/естрогени в групата на момчета с ПГ в началото на пубертета именно покачването на естрогените, на фона на все още ниските андрогени води до поява на финекомастия.

В тази група на начално пубертетно развитие направи впечатление значимо по-ниския SHBG при момчетата с ПГ в сравнение с контролната група. Както е

известно SHBG е гликопротеин, чиято основна роля е да свързва половите хормони, като афинитета му за свързване с Т е много по-голям, отколкото за свързване с естрогените. Нивото на SHBG е свързано с нивото на свободния Т, бионаличния Т и FAI и колкото по-високото е неговото ниво, толкова по-ниска е стойността на свободните биологично активни фракции от общия Т. Ето защо е логично да се счита, че когато нивото на SHBG е по-ниско при момчетата с ПГ в сравнение с тези без Г и free Т, bioavailable Т и FAI ще бъдат по-високи като абсолютни стойности в сравнение с контролите. Оказва се обаче, че въпреки ролята на този транспортен гликопротеин за биологичната активност на определни фракции от Т все пак общото количество Т, който макар и несигнификантно е по-нисък при групата с ПГ определя нивото и на биологично активните фракции. В показателя freeТ/Е, където е отчетена ролята на сигнификантно по-високото ниво на Е2 отново имаме статистическа значимост на разликата между двете групи. Полученият резултат съвпада с резултатите получени от Lee⁽¹³⁵⁾, който също намира краткотрайно покачване в нивото на Е в наюалото на пубертета при момчета с ПГ и потвърждава хипотезата за ролята именно на естрогените в наюалните фази на пубертета за развитието на ПГ.

От таблица 16, която отразява половите хормони при юношите с добре напреднал пубертет (3-та и 4-та степен по Танер) независимо от степента им на охраненост се регистрира по-високо серумно ниво на SHBG в групата с ПГ. Това води до по-нисък FAI при пациентите. В тази група както се вижда от таблицата липсва статистически значима разлика в нивото на Е₂, но както е известно развитието на Г може да се дължи както на промени в нивото на естрогените, така и на абсолютно или относително понижение в нивото на андрогените. Ето защо в тази група достоверно по-ниското ниво на свободен андроген може да се свърже с развитие и/или персистиране на ПГ. Тоест за разлика от началото на пубертета водеща в тази група е ролята на по-ниската стойност на свободния андрогенен индекс.

Както се вижда от таблици 17 и 18, обхващащи половите хормони на момчета

в разцвета на пубертета с различна степен на охраненост при момчетата със затлъстяване, както в общата група е налице значимо по-висока стойност на SHBG и съответно сигнификантно по-нисък FAI. Вероятно наднормено представената мастна тъкан, както съобщават някои автори оказва своето влияние върху нивата не само на половите стероиди, но и на свързващите ги протеини и по този начин и на биологично активните фракции.^(19, 213) Такава разлика не се регистрира при групите с нормално представена подкожна мастна тъкан (табл. 18).

Както е известно наднормено представената мастна тъкан има негативно влияние върху нивата на мъжките полови хормони, нивото на SHBG и съответно свободните тестостеронови фракции^(19, 213). От анализа на хормоналните показатели на групите с 2-ра, 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие (таблици 15, 16, 17, 18) може да видим, че в различните етапи на пубертетно развитие е налице различен механизъм, който обуславя развитието на гърдите и наднормено представената подкожна мастна тъкан чрез своите ефекти върху нивата на половите хормони също се намесва по-различен път. Докато в началото на пубертета водеща е ролята на покачването на естрогените и мастната тъкан има отношение чрез ароматазната активност, то с напредването на пубертета и покачването на андрогенните нива излиза на преден план ролята на серумното ниво на SHBG и влиянието му върху freeT и FAI.

В разцвета на пубертетното развитие наднормено представената подкожна мастна тъкан е свързана със статистически значимо намаление на индекса на свободния андроген при момчетата с ПГ, при по-висок SHBG при тях. По-ниският FAI се дължи на по-ниския T и сигнификантно по-високият SHBG и те могат да бъдат свързани с развитието и/или персистирането на ПГ. Същевременно при нормално охранените момчета не можа да се намери зависимост между хормоналните нива на половите хормони и наличието на ПГ в 3–4 стадий пубертетно развитие.

При момчетата със завършено пубертетно развитие (5-та степен по Танер), при които намерената Г по своята същност е персистираща ПГ и би могла да бъде

приравнена на съответната при млади мъже, както се съобщава и в редица литературни източници, не се откриха статистически значими разлики в хормоналните нива. (Табл. 19)

Задача 5.2. Да се изследват и анализират нивата на гонадотропните хормони FSH и LH, както и серумното ниво Prl при пациенти с ПГ и контролна група през различните етапи на пубертетно развитие.

Не се установи влияние на серумното ниво на гонадотропните хормони и пролактин за развитието и персиситирането на ПГ. Mieritz et al., които намират сигнификантна разлика в нивото на FSH между момчета с ПГ и контролна група.⁽¹⁶⁰⁾ За разлика от тях резултатите от нашите изследвания не потвърждават този техен резултат.

По отношение на серумното Prl ниво трябва да се вземе предвид, че при нашето изследване всички момчета с данни за повишени стойности на Prl бяха разгледани в отделна група. От получените в тази група резултати, както бе описано в задача 2 не при всички пациенти бе намерена причина за повишената секреция на Prl. Ето защо е възможно при някои момчета да е имало описаното при едно изследване лекостепенно покачване на серумното Prl ниво преди началото на жлезистата пролиферация⁽¹³⁵⁾ без да бъде регистрирано или заради така оформените групи в настоящия труд и липсата на проследяване на пациентите, да не е била правилно оценена ролята му.

Ето защо би могло в бъдеще при момчета с ПГ, при които се установи повишение на нивото на Prl, без да се уточни причина за това да се проследи еволюцията на ПГ и серумното му ниво.

Задача 5.3. Да се оцени въглехидратна обмяна - нивото на кръвна глюкоза на гладно и на 2-ри час от стандартизиран ОГГТ, базален и стимулиран при ОГГТ инсулин, индекс на инсулинова резистентност (чрез Homeostasis model for assessment of Insulin resistance – HOMA-IR) и да се потърси значението им за развитие на ПГ.

Както се вижда от таблици 23, 24, 25 както при пациентите с ПГ така и при контролната група с 2-ра степен на пубертетно развитие са налице нарушения във въглехидратната обмяна. Тези нарушения обаче не са по-чести при момчетата с ПГ, а дори обратно при контролите със затлъстяване са по-чести повишената кръвна глюкоза на гладно, НГТ, стимулираната хиперинсулинемия и инсулиновата резистентност. При сравнение на стойностите за отделните показатели, характеризирани във въглехидратната обмяна също така не бе намерена статистически значима разлика в стойностите между групите.

От таблици 26, 27, 28, 29 става ясно, че както при предходната група и при момчетата с напреднало пубертетно развитие (3-та и 4-та степен по Танер) с и без ПГ са налице нарушения във въглехидратната обмяна. Вижда се обаче, че тези нарушения не са по-чести при групите с ПГ, както и че с изключение на кр. глюкоза на гладно, липсва статистически значима разлика в стойностите на показателите: базален и стимулиран инсулин, кръвна захар на 120 минута от ОГТТ и НОМА-IR както при групите с ПГ и контролите със затлъстяване, така и при съответните групи с нормална степен на охраненост.

През 2007 година F. Sammad и колектив предполагат, че е възможно повишеното инсулиново ниво да стимулират циклично ароматазната активност в мастната тъкан и в гърдите при индивиди със затлъстяване и хиперинсулинемия и по този механизъм да водят до покачване на естрогеновите нива и развитие на Г.⁽¹⁹⁴⁾ Kulshreshtha et. al. провеждат клинично и хормонално изследване при 94 момчета на възраст от 10 до 20 години с Г. При 90,4% не установяват причина за развитието ѝ и приемат, че са касае за пубертетна такава. В тази група те намират затлъстяване при 63%. От проведените изследвания намират значителни нарушения в глюкозната хомеостаза. Четиринадесет момчета (16%) са имали или висока кръвна захар на гладно или нарушен глюкозен толеранс. При други двадесет са установили по-леки нарушения (висока кръвна глюкоза на първия час или пик на кръвната глюкоза на 2-рия час).

Общо 29% от слабите и 38% от затлъстелите са имали някакви нарушения в глюкозната хомеостаза. При 45,2% от пациентите е изчислен НОМА – $IR > 2,5$ и е прието, че е налице инсулинова резистентност. Установена е и стимулирана хиперинсулинемия, а при 62% от случаите е имало наследствена обремененост за Захарен диабет. Учените се заключили, че при момчетата с пубертетна гинекомастия се наблюдава висока честота на затлъстяване и нарушения в глюкозната хомеостаза. Недостатък на това изследване обаче е липсата на контролна група от индивиди без Г със същата степен на охраненост и съответна степен на пубертетно развитие.

През 2019 година екип от български учени провежда ретроспективно изследване при възрастни мъже с Г хоспитализирани в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ за периода 2009–2018 година и анализира пациентите за метаболитните последици на Г. Известно е, че при възрастни наличието на метаболитен синдром (МС) е рисков фактор за развитието на ЗД тип 2 и сърдечно–съдова заболяемост.^(131, 240) От друга страна е известен и факта, че отношението T/E_2 при възрастни мъже може да модулира риска от метаболитни нарушения⁽¹⁵⁾, а именно промененото съотношение на естрогени към андрогени на ниво паренхим на гърдите стои в основата на развитието на Г. В своето изследване Робева и сътрудници намират повишена честота на метаболитен синдром при пациентите с Г спрямо предполагаемата честота при мъже на сходна възраст без Г съответно 53% срещу 40,9%. В допълнение те намират най-висока честота при пациентите с медикаментозно индуцирана Г (84,2%), при мъжете с първичен хипогонадизъм се намира МС при 57,1%, при тези с персистираща ПГ се среща при 47,1%, а 46,7% от мъжете с Вторичен хипогонадизъм покриват критериите за МС. Идиопатичната постпубертетна Г е с най-ниска честота на МС – 35%. (186)

По отношение на детската и пубертетната възраст съществува много голямо противоречие във връзка с диагностицирането на МС. Известно, че има над 40 определения за МС и са налице съществени разлики в критериите за дефинирането на

наличието му при даден индивид. Според IDF (International Diabetes Federation) МС може да се дефинира само при лица над 10-годишна възраст. Освен това съществува голямо противоречие относно приложимостта му при юноши във връзка с липсата на дългосрочност. Тоест, това че един младеж е бил диагностициран с МС на даден възраст не означава, че след известен период от време като възрастен ще покрие критериите за МС. Освен това липсват категорични данни, че диагностицирането на МС през юношеството води до повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и ЗД както при възрастни. Ето защо при проведените от нас изследвания при юноши с ПГ със затлъстяване и с нормална степен на охраненост и сравнението им с контролни групи със същата степен на пубертетно развитие и антропометрични показатели се въздържахме от дефиниране на МС и се спряхме на група от конкретни показатели, които дефинират стойности на гликемия съответни на преддиабетно състояние и нарушение в инсулиновата секреция и чувствителност, които биха могли да доведат до бъдещи кардиометаболитни нарушения. От получените резултати обаче не бе намерена статистически значима разлика в нивата на инсулинова секреция, в НОМА-IR, не бе установена и разлика в нивото на кръвна глюкоза на 2-ри час от стандартен ОГТТ. Само при момчетата с ПГ в 3–4-та степен и при тези със завършено пубертетно развитие бе установена достоверна разлика в нивото на кръвна глюкоза на гладно в сравнение с контролите като всъщност тя бе по-ниска при пациентите с ПГ. Като вероятно обяснение на получените резултати трябва да се вземе предвид, че при възрастните пациенти от това изследване при близо 2/3 се касае за патологична Г с установени хормонални нарушения с различна давност (при някои продължителността на Г е до 25 години). За разлика от тях при нашето изследване са анализирани показатели само на пациенти с физиологична ПГ, регистрирани са отклонения в хормоналните показатели за Т и Е₂ само при 2-ри, 3-ти и 4-ти стадий на пубертетно развитие, а такива липсват при юношите с персистираща ПГ при завършен пубертет. Възможно е разликата в продължителността на наличието на Г

и съответно краткия срок и преходността на хормоналните промени, които са довели до развитието ѝ, да имат отношение към изследваните показатели и липсата на статистически значими нарушения във обмяната на въглехидратите при момчета с ПГ.

Задача 5.4. Да се изследва нивото на серумен лептин при пациенти с ПГ в различна степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост и с наднормено тегло и затлъстяване, да се анализира и сравни с нивото му при контролна група.

В свое проучване Dundar et al.⁽⁶⁵⁾ сравняват нивото на серумния лептин при момчета с нормално тегло с пубертетно развитие (2-ра и 3-та степен по Танер) и с ПГ с контролна група, неразличаваща се по възраст, степен на пубертетно развитие и охраненост и намират сигнификантно по-високо ниво на лептин в групата с ПГ. Доколкото ни е известно това е единственото изследване на лептин при момчета с ПГ. Както се вижда от таблици 33, 34 и 35, въпреки че в групите от юноши с различна степен на пубертетно развитие и с ПГ стойностите на серумен лептин са по-високи от тези на контролните групи, ние не установихме статистическа значимост на тази разлика. Възможно е въпреки това, лептинът да играе роля на тъканно ниво в развитието на ПГ, тъй като е известно, че рецептори за лептин са открити не само в нормални, но и малигнени клетки в жлезният паренхим на гърдите и се предполага, че молекулата на лептина има директно стимулиращ пролиферацията на епитела ефект⁽¹⁰⁴⁾ Освен това е известно, че той стимулира активността на ароматазата в мастната и в жлезната тъкан и по-този механизъм води до повишение на нивото на естрогените на локално или дори системно ниво, както и че притежава способността да активира естрогеновите рецептори⁽⁴¹⁾ и да амплифицира ефекта на естрогените върху естроген-зависими тъкани като паренхима на гърдите. С оглед липсата на потвърждение на резултатите получени от Dundar et al. при изследваните от тях 20 момчета би било добре да се проведат допълнителни изследвания, за да се уточни дали наистина молекулата на лептина има съществена клинична роля за развитието на ПГ.

6.1. Да се потърси наличието на корелация между степента на охраненост при момчетата с ПГ и половите (Т, Е₂, отношението Т/Е₂, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FАI, отношението freeТ/Е₂) и гонадотропните хормони (LН, FSH) през различните етапи на пубертетно развитие.

Както е известно при възрастни мъже затлъстяването и конкретно висцералното затлъстяване е асоциирано с ниско серумно ниво на Т и SHBG.⁽¹⁵⁰⁾ Тоест налице е отрицателна зависимост между серумното ниво на Т и SHBG и надноремно представената мастна тъкан. Moriarti-Kelsey et al. при свое проучване при юноши установяват, че пациентите със затлъстяване, данни за инсулинова резистентност и ЗД тип 2 имат понижени нива на Т. След редукция на теглото те отчитат подобрене в този показател и нормализирането му.⁽¹⁶⁵⁾ От нашите изследвания при юноши с ПГ се вижда (табл. 33), че в началото на пубертетното развитие, категорично, макар и умерена е налице положителна корелация между степента на представеност на мастната тъкан и нивата на андрогените включително свободните фракции, както и отношението freeТ/Е₂ (без да е намерена корелация с Е₂). Вероятно това може да бъде обяснено с факта, че при децата с по-добре представена подкожна мастна тъкан и съответно по-високо тегло, може да се наблюдава леко изпреварване в костното съзряване и известно по-ранно развитие на пубертетни белези, съответно по-висока тестостеронова продукция, съответна за момчета на по-голяма календарна възраст. С напредване на пубертетното развитие, така както е установено и при младежи без ПГ при други изследвания се намира отрицателна корелация между някои от показателите на охраненост и Т, free Т, bioavailable Т и съответно и отношението free Т/Е. Тоест с напредване на пубертетното развитие персистирането и увеличението на мастната тъкан има отрицателен ефект по отношение на Т ниво и най-вече на свободните (активните) фракции. Ето защо бихме могли да спекулираме, че при юноши с ПГ с увеличение на подкожната мастна тъкан и напредването на пубертетното развитие е възможно редукция на нивото на свободните (активни) фракции на Т да има евенту-

ална връзка с персистирането на ПГ. Тези наблюдения са синхронни и с намерените по задача 5.1. резултати, които свързат развитието на ПГ при момчета с 3-та и 4-та степен на пубертета именно с по-ниските стойности на свободният андроген.

Задача 6.2. Да се потърси зависимост между нивото на лептин при момчетата с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие и половите хормони (Т, E₂, отношението Т/E₂, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението free Т/E₂).

Както бе описано по-горе в т. 5.4. в нашето изследване не бе намерено молекулата на лептина да притежава роля по отношение на развитието или персистирането на ПГ. Съответно на това при търсене на корелация между серумното ниво на лептин и нивата на половите хормони, свободните и биологично активните андрогенни фракции и отношенията на общия и свободен Т към E₂ не бе намерена статистически значима такава. В единственото друго изследване, доколкото ни е известно, това на Dundar et al.⁽⁶⁵⁾ авторите не намират разлика в хормоните между изследваната група и контролната, както и не установяват корелация между регистрираните по-високи нива на серумен лептин и половите хормони и предполагат, че лептинът има по-скоро ефект на тъканно и рецепторно ниво в жлезистия паренхим на гърдите. Те на практика не успяват да докават, че по-високото ниво на Л, което намарат при момчетата с ПГ променя показъвто и да е било начин нивата на половите стероиди в серума. От нашето изследване не само не се потвърждава Л да има отношение към развитието на Г, но и не намираме зависимост между неговото ниво и който и да е от половите хормони или съотношенията им. От друга страна от контролната група от момчета в разцвета на пубертета с нормална степен на охраненост (тоест напълно здрави юноши) се оказва, че е налице силно положителна корелация между лептина и SHBG и съответно отрицателни зависимости спрямо свободните андрогенни фракции. Тези зависимости са известни и описани от редица автори^(19, 213, 231) и нашите резултати потвърждават известните литературни данни.

От нашите изследвания на момчетата в общата контролната група и тази със затлъстяване и наднормено тегло със завършено пубертетно развитие също така беше намерена сигнификантна силна зависимост между нивото на лептин и отношенията T/E_2 и $freeT/E_2$. От проведения анализ на тази контролна група се вижда, че молекулата на лептина има макар и несигнификантен ефект върху нивата на отделните полови хормони. Както е описано от редица автори зависимостта е с отрицателен знак спрямо T и с положителен знак спрямо E_2 . Когато този ефект се комбинира при съотношенията той нараства до статистически значим.

Задача 7. Да се проследи динамиката на промяна на серумното ниво на T , E_2 , T/E_2 , SHBG, free T , bioavailable T , FAI и $freeT/E_2$ при момчетата с ПГ в различните стадии на пубертетно развитие, да се сравни с промените в контролните групи и да се потърси връзка с развитието и персистирането на ПГ.

В свое изследване на здрави момчета Kim et al. Намират значително намаление на серумното ниво на SHBG в началото на пубертетното развитие. Тази редукция на SHBG се съпътства от покачване на серумното тестостероново ниво. Това дава възможност за изчисление на FAI и според авторите би могло да се използва като маркер за определяне на началото на пубертета при момчета.⁽¹¹⁹⁾

В нашето изследване при преминаването на момчетата от контролната група във всеки следващ стадий на пубертетно развитие бе регистрирано спадане на серумното ниво на SHBG, което е сигнификантно както между 2 и 3–4-ти стадий така и между 3–4-ти и 5-ти стадий и съответно и между началото и края на пубертетното развитие (табл. 38) За разлика от това при групата с ПГ не бе намерена статистически значима промяна в нивото на SHBG между всеки два етапа на развитие и най-важното такова липсва дори между 2-ри и 5-ти стадий по Танер. (табл. 38, графика 10 и 14). Единствено подобно съобщение има и от Kilic et al.⁽¹¹⁸⁾, които при свое изследване на група от 61 момчета с ПГ и контролна група от 65 момчета описват подобна зависимост.

Табл. 41 Резултати на Kilic et al. за ниво на SHBG при пациенти с ПГ и контролна група през различните стадии на пубертетно развитие по Танер

SHBG, nmol/l		ПГ (n=61)	К (n=65)
	T2	(n=12) 36,5 (10,0–78,0)	56,0 (23,0–93,0)
	T3	(n=27) 31,0 (13,0–57,0)	33,0 (8,0–59,0)
	T4	(n=18) 24,5 (10–55)	22,0 (10,0–42,0)
	T5	(n=4) 24,0 (16,0–30,0)	13,5 (7,0–23,0)

Те също така намират, че успоредно на спадането на SHBG в контролната група се наблюдава и съответно на това статистически значимо покачване на стойностите на FAI и не намират сигнификантна разлика във FAI при пациентите. За разлика от тях в нашето изследване както се вижда от таблица 38 и графика 16 между отделните етапи на пубертетно развитие в групата с ПГ е налице статистически значима разлика в изчисленото ниво на FAI. SHBG е гликопротеин, който притежава много по-голям афинитет за свързване с Т отколкото с E_2 . Въпреки че ние не успяваме да намерим потвърждение на техните резултати за FAI е възможно да предположим, че липсата на спад на SHBG в групата с ПГ може да доведе до по-ниски нива на свободните биологично активните форми на Т на тъканно ниво и да обуслави персистенцията на ПГ у някои юноши и млади мъже. В допълнение трябва да се обърне внимание на факта, че в задача 5.1. именно в група с 3–4-та степен на пубертетно развитие именно SHBG и FAI са показателите, при които намираме статистически значима разлика в стойностите между пациентите и контролната група (табл. 16 и 17).

По отношение на останалите хормонални показатели прави впечатление, че Т и свободните му фракции – freeT, bioavailable T, FAI в групата с ПГ демонстрират статистически значима разлика в стойностите между всеки две групи с различно пубертетно развитие (тоест между 2 и 3–4-та степен и между 3–4-та и 5-та ст.). За разлика от тях при контролните групи такава разлика липсва за всички показатели между 3–4-та и 5-та ст. по Танер. Също така всеки един от андрогенните показатели при сравнение между групите с ПГ и контролите е с по-висока средна стойност в

контролната група. Тоест вижда се, че при момчетата с ПГ е налице по-плавно и бавно покачване на стойностите на Т и свободните му фракции в сравнение с контролите, при които с напредването на пубертета разликите се заличават. Това ни дава основание да спекулираме, че е възможно по-бавното и постепенно покачване на Т, free Т, bioavailable Т и FAI при юношите с ПГ да е свързано с нейното развитие и персистиране. (табл. 38, графики 11, 15, 16, 17)

По отношение на стойностите на E_2 от таблица 38 и графика 12 може да се види, че в началото на пубертета той е много висок при момчетата с ПГ, не се променя сигнификантно с напредването на пубертетното развитие (3–4-та ст.), тоест запазва се относително висок и едва между 4-ти и 5-ти стадий търпи достоверна промяна. Различна е динамиката при здравите контроли без ПГ. При тях E_2 е статистически значимо по-нисък във 2-ри стадий (табл. 15), не търпи съществена динамика в хода на пубертета и запазва относително ниските си стойности и статистически достоверна разлика в стойностите му е налице едва между 2-ри и 5-та степен.

Задача 8.1. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по възраст, възраст на развитие на ПГ и давност на състоянието.

Както се вижда от табл. 39 независимо дали се касае за скоро появила се или дълготрайна ПГ не се открива значима разлика във възрастта на развитие на гърдите. И в двете групи средната възраст на развитие на ПГ съответно 11,81 години и 12,04 години са сходни с установената средна възраст на развитие на ПГ за общата група 11,85 години (табл. 4). Тоест възрастта на развитие на ПГ не би могла да окаже влияние върху персистирането ѝ. Както се очаква при сравнение на другите два показателя-съответно възрастта на момчетата и давността на ПГ преди хоспитализацията са налице статистически значими разлики. Средната продължителност на ПГ в групата със скоро появила се е 0,3 години (около 4 месеца), а съответно при

дълготрайната е повече от 2,5 години (повече от 30 месеца). В съответствие с това и имайки предвид и еднаквата възраст на развитие на ПГ в двете групи са и разликите във възрастта към момента на прегледа и изследването между групите – съответно 12,13 и 14,67 години.

Задача 8.2. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS_h, T/P, SDS_{BMI}

От антропометричните показатели от табл. 40 се вижда, че двете групи пациенти са сравними и липсват статистически значими разлики с изключение на показателят ръст. Тази разлика се дължи на разликата във възрастта на момчетата от двете групи (повече от 2 години – табл. 39). При сравнение на показателя SDS_h не се открива статистически значима разлика и както може да се види от таблицата и при двете групи момчета той е с положителна стойност близка до 1. По отношение на показателите на охраненост прави впечатление, че липсва сигнификантна разлика в теглото, отношението T/P и BMI въпреки разликата в средната възраст на двете групи като средната стойност както за групата с по-малките момчета, така и за по-големите е над 100 кг. При анализ на средните стойности на теглото и BMI, както и на отношението T/P и SDS_{BMI} може да се забележи, че стойностите на всеки от тези показатели и в двете групи пациенти отговаря на затлъстяване като то е по-изразено в групата с пациенти на по-малка възраст. Както вече бе споменато неколккратно мастната тъкан по различни механизми влияе върху серумните нива на половите хормони и лептина. Ето защо липсата на статистически достоверна разлика в показателите за охраненост на пациентите от двете групи ни дава основание да сравняваме хормоналните показатели.

Задача 8.3. Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да

се сравнят хормонални показатели: T, E₂, T/E₂, SHBG, free T, bioavailable T, FAI, freeT/E₂, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ при пациентите от двете групи.

Както може да се види от таблица 41 показателите, по които е налице значима разлика са следните – серумно T ниво, free T, bioavailable T, FAI, T/E₂ freeT/E₂, както и гонадотропните хормони LH и FSH. От друга страна липсва сигнификантна промяна в стойностите на E₂ и SHBG. Както бе установено при сравнението на възрастта на пациентите в двете групи е налице сигнификантна разлика от повече от 2 години (табл. 39). Тъй като това е възрастта на пубертетно развитие и съответно групата с по-големи момчета очаквано е с по-напреднал пубертет. Съответно на това е и с достоверно по-високо тестостероново ниво, ниво на свободните фракции и FAI. От друга страна, обаче при така разпределените в групи момчета не се регистрира очакваното спадане на серумното ниво на SHBG⁽¹¹⁹⁾ Полученият резултат за липса на статистическа значима разлика в стойностите на SHBG при 12 и 14 годишните момчета, съответно с флоридна и фиброзна фаза на ПГ потвърждава и получените в задача 7 резултати (табл. 38, графики 10 и 14). А именно при момчета с ПГ с напредване на пубертетното развитие не се регистрира очакваната редукция на нивото на основният протеин, който свързва T и определя биологично активната фракция. Следователно, въпреки че намираме достоверна разлика в нивата на free T, bioavailable T и FAI между двете групи, вероятно при момчетата с ПГ нивата на свободните андрогени на тъканно ниво не са достатъчно високи, за да антогонизират ефекта на естрогените върху паренхима на гърдите и да обусловят обратното развитие.

Тоест липсата на очакваното физиологично спадане на SHBG може да лежи в основата на перситирането на ПГ.

По отношение на серумното ниво на E₂ от получените резултати се вижда, че стойностите му при по-малките момчета с флоридна Г са еднакви с получените при по-големите момчетата с фиброзна Г. Както е известно основното количество E в

мъжкия организъм се образуват в следствие на процеса ароматизация от андрогени. В началните етапи на пубертетно развитие, когато, както намираме, нивата на основният андроген са по-ниски, за да имаме еднакви нива на E_2 с тези на по-големите момчета с очаквано повече субстрат за ароматизация би следвало да се дължат на по-високата активност на ароматазата. Както може да се види от таблица 40 при сравнение на антропометричните показатели макар и по-ниски момчетата с флоридна ПГ са със сходно тегло като на по-големите момчета. Ето защо може да предположим, че наднормено представената подкожна мастна тъкан и експресираната в повишено количество ароматаза водят до високи естрадиолови нива, които при индивидите в по-ранен етап на пубертетно развитие, съответно с по-ниски андрогени, обуславят развитието на ПГ. С напредване на пубертета не се регистрира промяна в естрадиоловата стойност, която остава стационарирана.

Както и при предходното разпределение на момчетата с ПГ по степен на пубертетно развитие, така и при разпределението според давността на жлезистата пролиферация не намерихме статистически значима разлика в стойностите на лептина в двете групи.

При няколко лонгитудинални проучвания е наблюдавано покачване на серумното ниво на пролактин непосредствено преди развитието на ПГ и последващото му спадане. Забавяне в намалението на серумното му ниво също е било обвързано с персистиране на пубертетната $G^{(135)}$. С оглед на тези данни изследвахме и нивото на Prl при двете групи пациенти. От проведените изследвания не бе установена статистически значима разлика в нивото му при момчетата със скорошна ПГ и тези с дълготрайна ПГ. Тъй като в нашето изследване са включени пациенти с вече развила се ПГ е възможно описаното покачване непосредствено преди развитието ѝ да не е било регистрирано.

ИЗВОДИ

На базата на резултатите от клиничното наблюдение и изследванията в настоящия дисертационен труд са направени следните изводи:

1. Намерената в нашето изследване сред хоспитализирани момчета и юноши честота на предпубертетна, патологична и физиологична пубертетна Г е 7,7%.
2. Наблюдава се асоциация на Г с наднормено тегло и затлъстяване при 80% от пациентите и се намери, че затлъстяването е водеща причина за развитие на предпубертетна Г и води до по-ранно развитие на ПГ.
3. При всяко четвърто момче с Г възникнала в пубертетна възраст има патологична причина за развитието ѝ.
4. Патологичната Г при Хипо- и Хипергонадотропен хипогонадизъм се развива на по-късна възраст в сравнение с ПГ, но също през пубертета.
5. Късното диагностициране и етиологично уточнение на патологичната Г води до закъснение и в диагностицирането на редица патологични състояния.
6. Гинекомастията има комплексно влияние върху психо-емоционалното състояние на юношите.
7. При патологичната Г липсва наследственост. Наследствена обремененост се наблюдава предимно в групата с ПГ.
8. Сигнификантно по-високото ниво на естрадиол при юношите с 2-ра степен на пубертетно развитие е причина за развитието на ПГ.
9. В разцвета на пубертета (3–4-та степен по Танер) по ниският индекс на свободен андроген при по-висок SHBG обуславя наличието на ПГ.
10. Не се намери връзка между честотата и тежестта на нарушенията във въгледехидратната обмяна и развитието на ПГ.
11. Не намираме роля на молекулата на лептина за развитието на ПГ.

12. При юношите с ПГ в 3-та, 4-та и 5-та степен на пуберетно развитие е налице умерена до силна отрицателна корелация между степента на охраненост и нивата на Т, особено на свободните фракции.
13. Липсата на статистически значимо спадане на нивото на SHBG между отделните степени на пуберетно развитие включително между 2-ра и 5-та степен, както и между момчета с начална и с персистираща ПГ би могло да обясни персистирането ѝ при някои момчета и мъже.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Равитието на гинекомастия при момчетата и юношите в повечето случаи създава чувство на различност и емоционална тревожност. По-често тя е физиологично преходно явление с добра прогноза и при липса на затлъстяване, напълно обратима. Наднормено представената подкожна мастна тъкан често съпътства и повлиява негативно физиологичните хормонални промени при юношите с пубертетна гинекомастия, като влияе и върху естествения ход на състоянието.

Макар и по-рядко гинекомастията развила се през пубертетна възраст може да се дължи на патологичен процес. Забавянето в оценката на тези пациенти може да доведе до закъснение в диагнозата и лечението.

IX. ПРИНОСИ

1. Приноси с оригинален харктер

1.1. За първи път в България се проведе анализ на клиничните и хормоналните показатели на хоспитализираните момчета и юноши с гинекомастия

1.2. За първи път в България се определи етиологията на предпубертетната и патологичната гинекомастия в детска и юношеска възраст сред хоспитализирани момчета и юноши, както и честотата на различните причини.

1.3. За първи път в нашата страна се оцени ролята на развитието на гинекомастия за психоемоционалното състояние на момчетата и юношите.

1.4. За първи път в България се изследва и анализира серумното ниво на Лептин при юноши с пубертетна гинекомастия.

1.5. За първи път България при юноши с пубертетна гинекомастия се проследи и анализира промяната в серумното ниво на Sex hormone binding protein с напредване на пубертетното развитие, определиха се зависимите от него нива на свободните биологично активни фракции на тестостерон и ролята му за наличието на гинекомастия.

2. Приноси с потвърдителен характер

2.1. Потвърди се ролята на повишеният естрадиол в началото на пубертетното съзряване за развитието на пубертетна гинекомастия

2.2. Потвърди се липсата на физиологично намаление на серумното ниво на Sex hormone binding protein с напредване на пубертета при момчета с пубертетна гинекомастия

Х. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. З. Петрова, А. Куртев. Гинекомастия и хипертиреозидизъм. *Практическа педиатрия*, 2008;6: 23-24
2. З. Тодорова. Клинична и хормонална диагноза при момчета и юноши с гинекомастия. *Педиатрия, Supplementum* 2019;1: 37-45
3. Z. Todorova, E. Stefanova, I. Todorov. The causes and psychological impact of gynecomastia in boys and adolescents. *Endokrynologia Polska* 2021;5: 512-514

Участия в научни форуми

1. З. Тодорова. Гинекомастия при юноши със затлъстяване. 15-ти Национален педиатричен конгрес, България, Несебър 28-31 май 2015 – постер
2. З. Тодорова. Пубертетна гинекомастия. Втора научно –практическа конференция – Профилактика, диагностика и терапия в млада и зряла възраст – приоритети на съвременното здравеопазване. България, София, 17-19 май 2019 – устна презентация

Библиография:

1. Младенова, Г. Гинекомастия в детско – юношеската възраст. *Педиатрия Suppl* 2006:31-33.
2. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5:489-499.
3. Adler RA. Clinical review 33: clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(5): 957-60.
4. Agarwal VR, Takayama K, Van Wyk JJ, Sasano H, Simpson ER, Bulun SE. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1797-800.
5. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008; 90:619-626.
6. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-332.
7. Aiman J, Hemsell DL, MacDonald PC. Production and origin of estrogen in two true hermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:401-409.
8. Akgül S, Kanbur N, Derman O. Pubertal gynecomastia: what about the remaining 10%? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 1027-1028.
9. Akgül S, Derman O, Kanbur N. Pubertal gynecomastia: years of progress – the Hacettepe experience. *Int J Adolesc Med Health* 2017; doi: 10.1515/ijamh-2017-001120170011.
10. Akgül S, Derman O, Kanbur N. The effect of tamoxifen on pubertal bone development in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:77-83.
11. Akgül S, Kanbur N, Güçer S, Safak T, Derman O. The histopathological effects of tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 753-755.
12. Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: A preliminary report. *Clin Ther* 1987;9: 483-487.
13. AlAlwan I, AlAzkawi H, Badri M, Tamin H, AlDubayee M, Tamimi W. Hormonal, anthropometric and lipid factors associated with idiopathic pubertal gynecomastia. *Ann Saudi Med* 2013; 33(6):579-583.
14. Al Qassabi SS, Al-Harhi SM, Al-Osali ME. Mixed gynecomastia. *Saudi Med J* 2015; 36: 1115-1117.
15. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4): 1396–1404.
16. Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Buerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790 – 793.
17. Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacother* 2005; 39:68-76.
18. Barros AC, Sampaio M de C. Gynecomastia: Physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J* 2012;130:187-97.
19. Behre H, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 237-240.
20. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 2004;71:511-517.
21. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon 19-steroids. *Journal of Clinical Investigation* 1985;75:1763-1769.
22. Bhasin S. Testicular Disorders In Melmed HM, Polonsky S, Larsen KS, Kronenberg PR. Williams *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 669-74.
23. Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. *Z Kinderheilkd* 1973;115: 89-94.
24. Binai NA, Carra G, Löwer J, Löwer R, Wessler S. Differential gene expression in ER α -positive

- and ER α -negative breast cancer cells upon leptin stimulation. *Endocrine* 2014;44:496-503.
25. Binder G, Iliev DI, Dufke A, Wabitsch M, Schweizer R, Ranke MB et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: Hormonal, biochemical and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 484-492.
 26. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990;116: 450-455.
 27. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:32686–95.
 28. Blight LF, Judd SJ, White GH. Relative diagnostic value of serum non-SHBG-bound testosterone, free androgen index and free testosterone in the assessment of mild to moderate hirsutism. *Ann Clin Biochem.* 1989; Pt4: 311-316.
 29. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2904-2910.
 30. Boyd IW. Adverse drug reactions advisory comitee. Gynecomastia in association with calcium antagonists. *Med J Aust* 1994;161(5): 328.
 31. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328(7): 490-495.
 32. Braunstein GD. Gynecomastia. *New Eng J Med* 2007;357: 1229-1237.
 33. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology*, 1979;13:581-588.
 34. Buckle R. Danazol therapy in gynaecomastia; recent experience and indications for therapy. *Postgrad Med J* 1979;55 (Suppl 5): 71-78.
 35. Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:618-623.
 36. Burgue's S, Caldero'n MD. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hum Reprod*, 1997;12(5).
 37. Carlson HE, Kane P, Lei ZM et al. Presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8): 4119-4123.
 38. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 15-21.
 39. Carvajal A, Macias D, Gutie´rrez A, Ortega S, Sainz M, Martin Arias LH, Velasco A. Gynecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf* 2007;30(6): 527-31.
 40. Caso JA, Prieto J de M, Casas E, et al. Gynecomastia without lipodystrophy syndrome in HIV-infected men treated with efavirenz. *AIDS* 2001;15(11): 1447-8.
 41. Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V, Montanaro D, Maggiolini M, Panno ML, Andó S. Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells. *J Biol Chem* 2004;279(19): 19908-15.
 42. Chang SH, A iY, Breyer RM. The prostaglandin E2 receptor EP2 is required for cyclooxygenase 2- mediated mammary hyperplasia. *Cancer Res* 2005; 65: 4496–4499.
 43. Chavoushi SH, Ghabili K, Kazemi A, Aslanabadi A, Babapour S, Ahmedli R, Golzari SEJ. Surgery for Gynecomastia in the Islamic Golden Age: Al-Tasrif of Al-Zahrawi (936–1013 AD). *ISRN Surg* 2012: 934-965.
 44. Chen SC, Kochan JP, Campfield A, Burn P, Smeyne RJ. Splice variants of the ob receptor gene are differentially expressed in brain and peripheral tissues of mice. *J Recept Signal Transm R* 1999; 19: 245 – 266.
 45. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol*, 1997; 46: 727-733.
 46. Coen P, Kulin H, Ballantine T, Zaino R, Fraenhoffer E, Boal D, Inkster S, Brodie A, Santen R. An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Engl J Med* 1991;324(5): 317-22.

47. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New J Engl Med* 1996; 334: 292– 295.
48. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61: 41-49.
49. Cuculi F, Suter A, Erne P. Spironolactone-induced gynecomastia. *CMAJ* 2007;176: 620.
50. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18: 150-158.
51. Daniels IR, Lyster GT. Gynaecomastia. *Eur J Surg*, 2001;167: 885-92.
52. Dayal D, Bhalla AK, Sachdeva N. A boy with prepubertal gynecomastia, hyperprolactinemia, and hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Met* 2013; 26(3-4): 357–360.
53. de la Rosa RE, Hennessey JV. Hypogonadism and methadone: hypothalamic hypogonadism after long-term use of high-dose methadone. *Endocr Pract* 1996;2(1): 4-7.
54. De Matteis R, Dashtipour K, Ognibene A, Cinti S. Localisation of leptin receptor splice variants in mouse peripheral tissues by immunohistochemistry. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:441 – 448.
55. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: An evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:779-95.
56. Deepinder F, Braunstein G. Gynecomastia: incidence, causes and treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6(5):723-730.
57. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 4th ed. W.B.Saunders Company 2001, vol. 3:2335-2341.
58. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Chumlea WC, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition and gonadal hormones during puberty. *Int J Obes* 1999;23: 678-685
59. Derman O, Kanbur N, Kınıç I, Kutluk T. Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(5): 449–454.
60. Derman O, Kanbur N, Tokur TE. The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1115-1120.
61. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health* 2003;15:359-363.
62. Devoto CE, Madariaga AM, Lioi CX, Mardones N. Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen. *Rev Med Chil*, 2007; 135:1558-1565.
63. Di Grezia G, Romano T, De Francesco F, Somma F, Rea G, Grassi R, Gatta G. Breast ultrasound in the management of gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome in monozygotic twins: two case reports. *J Med Case Rep* 2014;8:440.
64. Dimitriadis G, Papadopoulos V, Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynecomastia in cirrhotics. *Hepatol Int* 2011;5:738-739.
65. Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Buyukgebitz A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Ped Endocrinol Metab* 2005; 18:929-934.
66. Durmaz E, Özmert EN, Erkekoğlu P, Giray B, Derman O, Hincal F, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 2010;125(1): 122-9.
67. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986;109: 144-149.
68. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(6): 691-702.
69. Eid W, Bignon-Laubert A. Why boys will be boys and girls will be girls: human sex development and its defects. *Birth Defects Res Embryo Today* 2016;108: 365-379.
70. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(1): 55-60.
71. Elmquist JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Front Horm Res* 2000;26: 21-41.
72. Eren E, Edgunlu T, Korkmaz HA, Cakir EDP, Demir K, Cetin ES, Celik SK. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene* 2014;514: 101-106.
73. Ersöz HO, Onde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H. Causes of gynecomastia in young adult

- males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl* 2002;25(5): 312-316.
74. Esenboğa S, Akgül S, Kanbur N, Tüzün Z, Derman O. The effect of gynecomastia on body image perception and gender roles in adolescents. *Turk J Pediatr* 2015;57: 60-7.
 75. Evans NA. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med* 1997; 31(1): 54-8.
 76. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, Andre S. Prolactin receptor expression in gynecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology* 2008;53(1): 56-61.
 77. Fodor PB. Breast cancer in a patient with gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1989;84: 976-979.
 78. Franz A, Wilson J. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: *Saunders Ninth edition* 1998; 877-885.
 79. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27: 875-888.
 80. Frazier AA. Three Patterns of Male Gynecomastia. *Radiographys.rsna.org* 2013; March-April: 460.
 81. Freeman RM, Lawton RL, Fearing MO. Gynecomastia: an endocrinologic complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968;69: 67-72.
 82. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280: 827-847.
 83. Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical treatment of gynecomastia. *Br J Plast Surg* 2003;56(3): 237-246.
 84. Funder JW, Mercer JE. Cimetidine, a histamine H2 receptor antagonist, occupies androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(2): 189-191.
 85. Gabrilove JL, Freiberg EK, Leiter E, Nicolis GL. Feminizing and nonfeminizing Sertoli cell tumors. *J Urol* 1980;124: 757-767.
 86. Gana BM. Leydig Cell Tumor. *British Journal of Urology* 1995;75(5): 676-678.
 87. Garcí'a Rodrí'guez LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994;308(6927): 503-6.
 88. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2849-2855.
 89. Garofalo C et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clinical Cancer Research* 2006;12: 1447-1453.
 90. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology* 2000;119: 1447-1453.
 91. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007;61: 1209-1215.
 92. Glasgow A, Haidan A, Hilbers U, Breidert M, Gillespie J, Scherbaum WA, Chrousos GP, Bornstein SR. Expression of Ob Receptor in Normal Human Adrenals: Differential Regulation of Adrenocortical and Adrenomedullary Function by Leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 4459-4466.
 93. Glass AR. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 825-37.
 94. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of testis in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2012;24 (4): 518-522.
 95. Gronowski AM, Landau-Levine M. Endocrine Function. From *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia, Third ed, Saunders Co 1999; 1601-1641.
 96. Halat SK, Ponsky LE, MacLennan GT. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis. *J Urol* 2007;177: 6.
 97. Hammond DC, Arnold JF, Simon AM, Capraro PA. Combined use of ultrasonic liposuction with the pull-through technique for the treatment of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2003;112: 891-897.

98. Hayles AB, Hahn HB Jr, Sprague RG. Hormone-secreting tumors of the adrenal cortex in children. *Pediatrics* 1966; 37: 19-25.
99. Hedlund PO. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms: castration, antiandrogens, and estrogens. *Prostate* 2000;10(Suppl): 32-37.
100. Hemsell DL, Edman CD, Marks JF et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in the feminization of a prepubertal boy. *J Clin Invest* 1977;60: 455-464.
101. Hertl MC, Wiebel J, Schafer H, Willig HP, Lambrecht W. Feminizing Sertoli cell tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome: an increasingly recognized cause of prepubertal gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(4): 1151-7.
102. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridisation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 383 – 387.
103. Houseknecht KL, Portocarrero CP. Leptin and its receptors of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol* 1998;15: 457 – 475.
104. Hu X, Juneja SC, Maimle NJ, Cleary MP. Leptin-a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1704-1711.
105. Huang L, Wang Z, Li C. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem* 2011;276: 6343-9
106. Huang ZH, Song Z, Zhang P, Wu J, Huang Y. Clinical feature, endoscopic polypectomy and STK11 gene mutation in a nine-month-old Peutz-Jeghers Syndrome Chinese infant. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3261-3267.
107. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE et al. Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(4): 465-473.
108. Hynes GR, Jones PJ. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001;12: 321-7.
109. Irahara N, Miyoshi Y, Taguchi T et al. Possible involvement of aromatase overexpression induced by cyclo-oxygenase-2 in the pathogenesis of idiopathic gynecomastia. *Endocr Res* 2005; 31: 219-227.
110. Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary:evidence of a regulatory role of leptine on putuitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2903-2911.
111. Johnson AL, Zinser GM, Waltz SE. Loss of vitamin D receptor signaling from the mammary epithelium or adipose tissue alters pubertal glandular development. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307: 674-685.
112. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 1010-1015.
113. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, et al. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72: 296-298.
114. Kanazawa T, Enami J, Kohmoto K. Effects of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol and cortisol on the growth and differentiation of primary cultures of mouse mammary epithelial cells in collagen gel. *Cell Biol Int* 1999; 23: 481-487.
115. Kemmis CM, Welsh J. Mammary epithelial cell transformation is associated with deregulation of the vitaminD pathway. *J Cell Biochem* 2008;105: 980-988.
116. Khan HN, Blamey RW. Endocrine treatment of physiological gynaecomastia. *BMJ* 2003;327: 301-302.
117. Kieffer TJ, Heller RS, Habaner JF. Leptin receptors expressed on pancreatic b-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224: 522-527.
118. Kilic M, Kanbur N, Derman O, Akgül S, Kutluk T. The relationship between pubertal gynecomastia, prostate specific antigen, free androgen. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(1-2): 61-7.
119. Kim MR, Gupta MK, Travers SH, Rogers DG, Van Lente F, et al. Serum prostate specific antigen, sex hormone binding globulin and free androgen index as markers of pubertal development in boys. *Clin Endocrinol* 1999;50(2): 203-10

120. Kim MS, Hwang PH, Lee DY. A 46,XX Male Adolescent Presenting with a Chief Complaint of Gynecomastia. *Pediatrics and Neonatology* 2015;56: 357-359.
121. Kinsella C, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW, et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(1): 1-7.
122. Kızılkın MP, Akgül S, Akbıyık F, Derman O, Kanbur N. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Adolescents with Pubertal Gynecomastia. *Breast Care* 2016;11: 333–337.
123. Klee GG, Hesser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(Suppl): 19-25.
124. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without alydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942;2: 615.
125. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med* 1997;18(7): 557-62.
126. Kornegoor R, Verschuur-Maes AH, Buerger H, van Diest PJ. The 3-layered ductal epithelium in gynecomastia. *Am J Surg Pathol* 2012;36: 762-768.
127. Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A. et al. Large cell calcifying sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1997;21(11): 1271-1280.
128. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1983;19: 513-520.
129. Kulshreshtha B, Arpita A, Rajesh PT, Sameek B, Dutta D, Neera S. Adolescent gynecomastia is associated with a high incidence of obesity, dysglycemia, and family background of diabetes mellitus. *Ind J Endocr Metab* 2017;21:160-164.
130. Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, Tomova A, Li J, Agarwal A. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health*, 2007;41(2): 126-131.
131. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156(11): 1070–1077
132. La Franchi SH, Parlow AF, Lippe BM, Coyotupa J, Kaplan SA. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975;129: 927-931.
133. Lardinois CK, Mazzaferri EL. Cimetidine blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1985;145(5): 920-2.
134. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145: 71-76.
135. Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Ped* 1975;2: 212-215.
136. Lefemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present and future. *J Surg Oncol* 2012;106: 586-594.
137. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, Adamsbaum C, Bougnères P, Carel JC Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: Incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 221-227.
138. Leiberman E, Zachmann M. Familial adrenal feminization probably due to increased steroid aromatization. *Horm Res* 1985;37: 96-102.
139. Leroith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynaecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95: 177-180.
140. Lindquist M, Edwards IR. Endocrine adverse effects of omeprazole. *BMJ* 1992;305(6851): 451-2.
141. Lista F, Ahmad J. Power-assisted liposuction and the pull through technique for the treatment of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2008;121: 740-747.
142. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146(2): 104-115.

143. Liu L, Wang L, Zheng J, Tang G. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2013;170: 198-201.
144. Long-Jiang Z, Zhe S, Xia L, Li W, Qin Z. Peutz-Jeghers syndrome with early onset of pre-adolescent gynecomastia: a pedigree case report and clinical and molecular genetic analysis. *Am J Transl Res* 2017;9(5): 2639-2644 .
145. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS. Alteration of Reproductive Function but not Prenatal Sexual Development after Insertional Disruption of the Mouse Estrogen Receptor Gene. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1993;90: 11162-11166.
146. Ma NS, Geffner ME. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 465-470.
147. MacDonald PC et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49(6): 905-916.
148. Machinal-Quélin F, Dieudonné MN, Pecquery R, Leneuve MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effect of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine* 2002;18: 179-184.
149. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA) *J Sex Med* 2013; 10(3):661-677.
150. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Molec Cell Endocrinol* 2009; 316: 180-186.
151. Mahler C, Denis L. Clinical profile of a new non-steroidal antiandrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37(6): 921-924.
152. Mancino AT, Young ZT, Bland KI. Gynecomastia. *The Breast* 2018; 104-115e5.
153. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Another emerging event occurring during HIV infection treated with any antiretroviral therapy: frequency and role of gynecomastia. *Infez Med* 2004;12(1): 51-9.
154. Manni A, Pardridge WM, Cefalu W, et al. Bioavailability of albumin-bound testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4): 705-710.
155. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 1066-1070.
156. Mathew J, Perkins GH, Stephens T. et al. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *Am J Roentgenol*, 2008;191: 1631-1639.
157. Matur R, Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanisms and Treatment Strategies. *Horm Res* 1997;48: 95-102.
158. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004;14(Suppl 1): 17-25.
159. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, Gerard F, Palayer C, Boutin JM, Vonderhaar BK, Waters MJ, Lobie PE, Morel G. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer* 1998; 79(2): 202-211.
160. Mieritz MG, Sorensen K, Aksglaede A, Mouritsen A, Hagen CP, Hilsted L, Andersson AM, Anders J. Elevated serum IGF-I, but unaltered sex steroid levels in healthy boys with pubertal gynecomastia. *Clin Endocrinol* 2014; 80:691–698.
161. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, Bang AK, Juul A, Jorgensen N. Gynecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol* 2017;176: 555-566.
162. Mieritz MG, Rakêt LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman MM, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Anders J. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(10): 3752-3759.
163. Moore DC, Schlaepfer LP, Sizonenko PC. Hormonal Changes During Puberty: Transient Pubertal Gynecomastia; Abnormal Androgen-Estrogen Ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58: 492-499.
164. Morelli A, Fibbi B, Marini M, Silvestrini E, De Vita G, Chavalmane AK, Vignozzi L, Filippi S, Forti G, Vannelli GB, Maggi M. Dihydrotestosterone and leptin regulate gonadotropin releasing hormone (GnRH) expression and secretion in human GnRH-secreting neuroblasts. *J Sec Med*

- 2009;6: 397-407.
165. Moriarty-Kelsey M, Harwood JEF, Travers SH, Zeitler PS, Nadeau KJ. Testosterone, obesity and insuline resistance in young males: evidence for an association between gonadal dysfunction and insuline resistance during puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23: 1281-1287.
 166. Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. Functions of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in mammary gland: From normal development to breast cancer. *Steroids* 2001;66: 301–308.
 167. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77(4): 633-8.
 168. Nuttall FQJ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48: 338-340.
 169. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178: 449-454
 170. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2011;29: 980–990. .
 171. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child* 1983;137: 1080-1082.
 172. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4428-4433.
 173. Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans.“ *Arch Intern Med* 1984;144(11): 2150-3.
 174. Pope HG Jr, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(5): 375-82.
 175. Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, Krause M, Holmboe SA, Egeberg Palme DL, Winge SB, Morup N, Carlsen E, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Main KM, Juul A, Skakkebaek NE, Jensen TK, Jorgensen N. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional studywith annual investigations over 21 years. *Hum Reprod* 2018;33: 998-1008.
 176. Qazi NA, Morlese JF, King DM, et al. Gynaecomastia without lipodystrophy in HIV-1-seropositive patients on efavirenz:an alternative hypothesis. *AIDS* 2001 16(3):506-7.
 177. Qin W, Smith C, Jensen M. Vitamin D favorably alters the cancer promoting prostaglandin cascade. *Anticancer Res* 2013;33: 3861–3866.
 178. Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Reader* 2004;14(1): 23-4; 29-32, 35-40.
 179. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J* 2011; 17: 246-55.
 180. Ramon Y, Fodor L, Peled IJ, Eldor L, Egozi D, Ullmann Y. Multimodality gynecomastia repair by cross-chest power assisted superficial liposuction combined with endoscopic assisted pullthrough excision. *Ann Plast Surg* 2005;55:591-594. .
 181. Ratnam BV. A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthet Surg J* 2009;29: 26-31.
 182. Rhoden EL, Morgentaler A. Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor anastrozole. *Int J Impot Res* 2004;16: 95-97.
 183. *Richie J. Campbell’s Urology 7 th Edition* 1998; 2439-2443.
 184. Riggs S, Sanford JP. Viral orchitis. *N Engl J Med* 1963;266: 990-993.
 185. Rivera NF, Eisenstein E, Cardoso CBMA. The relation between pubertal gynecomastia and body mass index in a sample of adolescents attended at the Outpatient Health Unit of a University Hospital. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53(4):435-439.
 186. Robeva R, Elenkova A, Zacharieva S. Causes and Metabolic Consequences of Gynecomastia in Adult Patients. *Int J Endocrinol* 2019, doi: 10.1155/2019/6718761
 187. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, et al. Classification and management of gynecomastia: defining

- the role ultrasound assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg*, 2003;111: 909-23.
188. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977;87(4): 398-403.
 189. Rosen H, Webb ML, DiVasta AD, Greene AK, Weldon CB, Kozakewich H, Perez-Atayde AR, Labow BI. Adolescent gynecomastia: not only an obesity issue. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 688-690.
 190. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentration of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3424-3427.
 191. Ruan W, Kleinberg DL. Insulin-like Growth Factor I is Essential for Terminal End Bud Formation and Ductal Morphogenesis during Mammary Development. *Endocrinology* 1999;140(11): 5075-5081.
 192. Rudman D, Feller AG, Cohn L, et al. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991;36(Suppl 1): 73-81.
 193. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, et al. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985;19: 82-86.
 194. Samad F. Adipose Estrogen and Increased Breast Cancer Risk in Obesity: Regulation by Leptin and Insulin. Army Medical Research Command, 2007: *La Jolla Institute for Molecular Medicine, San Diego, CA 92121/US*.
 195. Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine* 2017;55: 37-44.
 196. Sansone A, Romanelli F, Gianfrilli D, Lenzi A. Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine* 2014;46(3): 423-430.
 197. Santen, R. *Endocrinology*, 2001; vol. 3: 2335-2341.
 198. Santucci L, Farroni F, Fiorucci S. Gynecomastia during omeprazole therapy. *N Eng J Med* 1991;324(9): 635.
 199. Sauer MA, Rifka SM, Hawks RL, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;224: 404-407.
 200. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, et al. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980;93(1): 109-14.
 201. Selvaggi FP, Young RT, Brown DR, Dick AL. Interstitial cell tumor of the testis in an adult: two case reports. *J Urol* 1973;109: 436-439.
 202. Sherins RJ, Olweny CL, Ziegler JL. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1978;299(1): 12-16.
 203. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Bulun SE. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348(19): 1855-1865
 204. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987;45: 277-282.
 205. Simon BE, Hoffman S, Khan, S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 1973;27: 48-52.
 206. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423: 825-837.
 207. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Fohnston J, DeLancey ED. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83: 1810 – 1813.
 208. Soliman AT, De Sanctis V, Yassim M. Management of adolescent gynecomastia: an update. *Acta Biomed*, 2017;88(2): 204-213.
 209. Spence RW, Celestin LR. Gynaecomastia associated with cimetidine. *Gut* 1979;20(2): 154-157.
 210. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin:evidence of direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138: 3374-3379.
 211. Stoica A, Saceda M, Fakhro A. Regulation of estrogen receptor-alpha gene expression by 1, 25-dihydroxyvitaminD in MCF-7 cells. *J Cell Biochem* 1999;75: 640-651.

212. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 1348-1357.
213. Sudi KM, Gallistl S, Borkenstein MH, Payerl D, Aigner R, Moßler R, Tafeit E. Effects of Weight Loss on Leptin, Sex Hormones and measures of adiposity in Obese Children. *Endocrine* 2001;14: 429-435.
214. Sugar AM, Alsip SG, Galgiani JN, et al. Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemot* 1987;31(12): 1874-8.
215. Swami S, Krishnan AV, Feldman D. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions on MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6: 3371-3379.
216. Symonds ME. Brown adipose tissue growth and development. *Scientifica (Cairo)*, 2013: 305763.
217. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26(6): 748-58.
218. Taneli F, Ersoy B, Ozhan B, Calkan M, Yılmaz O, Dinc G, Genc A, Taneli C. The effect of obesity on testicular function by insulin-like factor 3, inhibin B, and leptin concentrations in obese adolescents according to pubertal stages. *Clin Biochem*, 2010;43: 1236-1240.
219. Tanner LA, Bosco LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch Intern Med* 1988;148(2): 379-380.
220. Thill M, Reichert K, Woeste A. Combined treatment of breast cancer cell lines with vitamin D and COX-2 inhibitors. *Anticancer Res* 2015;35: 1189–1195.
221. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993;13(1): 37-43.
222. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66(1): 38-40.
223. Thomas BL. Letter: methadone-associated gynecomastia. *N Engl J Med* 1976;294(3): 169.
224. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers Syndrome: a systematic review and surveillance recommendation. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1258-1264.
225. Van Niekerk WA. True hermaphroditism: an analytic view with a report of three new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126: 890-907.
226. Venkata Ratnam B. How important is “pseudogynecomastia? *Aesthetic Plast Surg*, 2011; 35: 668-669.
227. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3666–3672 .
228. Vidal P, Berner JE, Klenner A, Tapia Ó. Bilateral Atypical Ductal Hyperplasia with Microcalcifications in a Patient with Gynecomastia. *Arch Plast Surg* 2016;43: 299-301.
229. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E. Prevalence of the insulin resistance syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90(1): 10-4, doi:10.1136/adc.2003.036467
230. Visfeldt J, Scheike O. Male breast cancer: histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer* 1973;32: 985-990.
231. Wabitsch M, Blum WF, Mucic R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997;100: 808-813.
232. Walden PD, Ruan W, Feldman M, Kleinberg DL. Evidence that the mammary fat pad mediates the action of growth hormone in mammary gland development. *Endocrinology* 1998;139(2): 659-662.
233. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684 – 688.
234. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Smyczek S, Romu S, Tribble E, Welsh, JC, Byrne B, Narvaez CJ. Impact of the vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002; 83: 85–92.
235. Wheeler MJ. The determination of bioavailable testosterone. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt4):

- 345-357.
236. Wilke TJ, Utley DJ. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin. *Clin Chem* 1987;33(8): 1372-1375.
 237. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2): 269-78.
 238. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A. Inhibin B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl*, 2006;27: 560-564.
 239. Yazici M, Sahin M, Bolu E, Gok DE, Taslipinar A, Tapan S, Torun D, Uckaya G, Kutlu M. Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia. *Ir J Med Sci* 2010;179: 575-583.
 240. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2773–2776.
 241. Young S, Gooneratne S, Straus FH 2nd, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995;19(1): 50-8.
 242. Young-MinPark, Seung-HwanLee, Bun-HeeLee, KyuYoungLee, Kye-SeongLee, Seung-Gul Kang, Hwa-YoungLee, WonKim. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study.“ *Psychiatry Res* 2016;239: 184-191.
 243. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, Werder EA, Manella B. Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 218-226.
 244. Zayed A, Stock JL, Liepman MK, Wollin M, Longcope C. Feminization as a result of both peripheral conversion of androgens and direct estrogen production from an adrenocortical carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1994;17: 275-278.
 245. Zbuk KM, Eeg C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4: 497-502.
 246. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425 – 432.
 247. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5): 299-306.
 248. Zinser G, Packman K, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation alters mammary gland morphogenesis. *Development* 2002; 129: 3067–3076.
 249. Zoeller RT, Brown T, Doan L, Gore A, Skakkebaek N, Soto A, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine society. *Endocrinology* 2012;153(9): 4097–110.
 250. Zosi P, Karakaidos P, Triantafyllidis G, Milioni N, Franglinos P, Karis C. Natural course of pubertal gynecomastia. *Endocrine abstracts* 2002;4: p.18.

Приложение 1

Анкетна карта относно психоемоционалното състояние на пациентите и влияние на Г върху начин на обличане и участие в спортни занимания

Въпроси:

1. Изпитвате ли чувство на срам или смущение от външния вид и имате ли намалено самочувствие, притеснение или тревожност във връзка с развитието на гинекомастия?
2. Повод за преглед и постъпване в клиниката за изследвания ли е развитието на гърди?
3. Довела ли е гинекомастията до преустановяване на спортни занимания?
4. Причина ли е гинекомастията за промяна на дрехите?