

ISSN 1310-8131

Том XVI / Volume XVI

Книжка 1 / Number 1, 2011

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** **ENDOCRINOLOGIA**

**Списание**  
**на Българското дружество**  
**по ендокринология**  
**(БДЕ)**

**Journal**  
**of the Bulgarian Society**  
**of Endocrinology**  
**(BSE)**

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

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

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),  
Г. Ердоган (Анкара), А. Изидори (Рим), Б.  
Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл  
на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас  
(Солун), П. Лауберг (Дания), Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер), А.  
Пинкера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго), М. Серрано  
Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Буганеца)

**International Scientific Board:**

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVI, книжка 1, 2011

## Съдържание

### Оригинални статии

**А.М. Борисова, Р. Рашков, М. Боянов, А. Шинков, П. Попиванов, Н. Темелкова, Й. Влахов, М. Гавраилова**

Рискови фактори за остеопороза и 10-годишен абсолютен фрактурен риск сред национална представителна извадка български жени на възраст над 50 години ..... 4

**Петя Каратодорова, Кирил Христозов, Бояна Цветанова, Яна Бочева, Наталия Ушева**

Честота на гестационен захарен диабет според три групи критерии – критичен поглед ..... 19

**Донка Кирова, Георги Кирилов, Димирър Атанасов**

Слюнченият кортизол като биомаркер за стреса при орално-хирургично лечение ..... 29

**М. Янева, А. Еленкова, А. Daly, М. Tichomirowa, V. Bours, Г. Кирилов, И. Атанасова, М. Маринов, А. Beckers и С. Захариева**

Генетичен скрининг (за мутации на AIP гена) при млади пациенти със спорадични и фамилни макроаденоми на хипофизата ..... 41

**Хроника** ..... 50

**Указания за авторите** ..... 51

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume XVI, number 1, 2011

**Contents**

**Originale articles**

***A.M. Borissova, R. Rashkov, M. Boyanov, A. Shinkov, P. Popivanov, N. Temelkova, J. Vlahov, M. Gavrailova***

Risk Factors for Osteoporosis and 10-year Absolute Fracture Risk in a National Representative Sample of Bulgarian women Aged 50 Years and Olders ..... 4

***Petya Karatodorova, Kiril Hristozov, Boyana Zvetanova, Yana Bocheva, Nataliya Usheva***

Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus by Three Groups of Criteria – a Critical View ..... 19

***Donka Kirova, Georgi Kirilov, Dimitar Atanassov***

Salivary Cortisol as a Stress Biomarker in Oral Surgical Treatment ..... 29

***M. Yaneva, A. Elenkova, A. Daly, M. Tichomirowa, V. Bours, G. Kirilov, I. Atanasova, M. Marinov, A. Beckers and S. Zacharieva***

Genetic Screening (for AIP Mutations) in Young Patients with Sporadic and Familial Pituitary Macroadenomas ..... 41

**Chronicle** ..... 50

**Instructions to Authors** ..... 51

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,  
 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
 Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
 Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)**

## Рискови фактори за остеопороза и 10<sup>-годишен</sup> абсолютен фрактурен риск сред национална представителна извадка български жени на възраст над 50 години

А-М. Борисова<sup>1</sup>, Р. Рашков<sup>2</sup>, М. Боянов<sup>3</sup>, А. Шинков<sup>1</sup>, П. Попиванов<sup>3</sup>, Н. Темелкова<sup>3</sup>,  
Й. Влахов<sup>1</sup>, М. Гавраилова<sup>4</sup> за *Експертната група по остеопороза в България*

<sup>1</sup>Клиничен център по Ендокринология и Геронтология, <sup>2</sup>Университетска болница „Св. Иван Рилски“, <sup>3</sup>Университетска болница „Александровска“ – Медицински университет, София,

<sup>4</sup>Министерство на здравеопазването на Република България

## Risk Factors for Osteoporosis and 10<sup>-year</sup> Absolute Fracture Risk in a National Representative Sample of Bulgarian women Aged 50 Years and Older

A-M. Borissova<sup>1</sup>, R. Rashkov<sup>2</sup>, M. Boyanov<sup>3</sup>, A. Shinkov<sup>1</sup>, P. Popivanov<sup>3</sup>, N. Temelkova<sup>3</sup>,  
J. Vlahov<sup>1</sup>, M. Gavrailova<sup>4</sup> for the *Osteoporosis Study Group in Bulgaria*

University Hospitals <sup>1</sup> for Endocrinology and Gerontology, <sup>2</sup> „St. Ivan Rilski“, <sup>3</sup> „Alexandrovka“ – Medical University Sofia, <sup>4</sup> Ministry of Health of Republic Bulgaria

### Резюме

Националното проучване за честотата на остеопорозата в Република България беше основна дейност в Програмата за ограничаване на остеопорозата 2005-2010 година. Настоящата разработка е част от него и имаше за цел да изследва разпространението на рисковите фактори за остеопороза и 10-годишния абсолютен фрактурен риск сред представителна извадка български жени на възраст над 50

### Abstract

The Bulgarian Osteoporosis Epidemiology Study was implemented by the National Program against Osteoporosis in Bulgaria 2005-2010. This original work is a part of the aforementioned study and its objective was to determine the prevalence of the major risk factors for osteoporosis and the 10-year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 and older. The National Statistical Institute selected a national represen-

---

години. Екип на Националния статистически институт изработи представителна епидемиологична извадка; разработен беше специфичен въпросник за събиране на информация относно значимите рискови фактори за остеопороза, позволяващ определяне на фрактурен риск съгласно FRAX. В проучването участваха 10 Национални центрове по остеопороза. За измерване на костната минерална плътност (КМП) беше избран проксималният фемур (бедрената шийка). Статистическата обработка на резултатите се извърши с SPSS 13,0 for Windows. Изследвани бяха общо 1331 жени (средна възраст  $63,8 \pm 8,3$  год.), разпределени по декади. Средният  $10^{\text{годишен}}$  абсолютен риск за големи фрактури бе  $13,4 \pm 9,2\%$ , а за бедрени фрактури –  $2,8 \pm 5,2\%$ . Средният риск за бедрени фрактури преминава критичния праг около 65-годишна възраст, а за големи фрактури – след 70-75-годишна възраст. Честотата на съобщаване на някои от най-важните рискови фактори бе: промяна в ръста над 3 см спрямо младата възраст – 33,1% от жените, наследственост за бедрени фрактури – 41%, предшестващи бедрени фрактури – 19%, предшестващи прешленни фрактури – 23%, общо предшестващи фрактури – 233%, тютюнопушене – 119%. Камо фактори, чието наличие предполага, че фрактурният риск е значимо повишен, се откриха намалението на ръста, тютюнопушенето, наличието на предшестващи фрактури. В заключение, нашето проучване е най-мащабното досега в България и позволява да се направят допускания за честотата на наличните и известни вече остеопорозни фрактури сред жените над 50-годишна възраст – на бедрена шийка около 30436 жени, на прешленни тела около 36844 жени (известните само).

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** остеопороза, епидемиология, рискови фактори, абсолютен фрактурен риск, FRAX

---

tative epidemiological sample, a questionnaire was implemented searching for major risk factors for osteoporosis and allowing fracture risk calculation according to FRAX. Ten National Osteoporosis centers throughout the country participated. BMD was measured at the proximal femur (femoral neck). The statistical analysis was performed on SPSS 13,0 for Windows. One thousand three hundred thirty one women were included (mean age  $63,8 \pm 8,3$  yrs), grouped into decades. The mean 10-year absolute fracture risk for major fractures was  $13,4 \pm 9,2\%$ , and for hip fractures  $2,8 \pm 5,2\%$ . The mean risk for hip fractures rose above the critical threshold at the age of 65 and that for major fractures – later at the age of 70-75. The prevalence of some major risk factors for osteoporosis was as follows: height loss > 3 cm – 33,1% of all women, family history of hip fractures – 4,1%, previous clinical hip fractures – 1,9 %, previous vertebral fractures – 2,3%, all fractures – 23,3%, smoking – 11,9%. The factors associated with significantly increased fracture risk were height loss, smoking and previous fractures. In conclusion, our study is the largest one in Bulgaria and allows assumptions about the prevalence of osteoporotic fractures among women aged 50 and older in our country – about 30436 women with hip fractures, about 36844 with vertebral fractures (clinically confirmed).

---

**KEY WORDS:** osteoporosis, epidemiology, risk factors, absolute fracture risk, FRAX

---

Остеопорозата се превръща във все по-важен медицински проблем с голяма социална значимост. През 2000 г. тя бе определена като третото социално-значимо заболяване в света (след сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания) и с прогноза да заеме второ място през 2020 г. В доклад от 2008 година върху остеопорозата в Европейския съюз се отчита очакването до 2050 г броят на жените в населението да нарасне с 26%, а на мъжете – с 36%. Годишният брой на бедрените фрактури само в рамките на Европа се очаква да се удвои през следващите 50 г, като нарасне от 414 000 до 972 000. Годишно умират 20% от пациентите с бедрена или прешленна фрактура, което прави общо около 150 000 човека за Европейския съюз [6]. У нас липсват точни данни по този въпрос и условно се приема същата смъртност.

Клиничните рискови фактори за остеопороза и фрактури са залегнали като скринингова стратегия в историческия доклад на СЗО за остеопорозата през 1994 г. (13). Те продължават да са обект на интензивно проучване и през последното десетилетие като поредица от публикации около най-важните от тях генерират екипи на Международната остеопорозна фондация.

В метаанализ на Kanis и сътр. на 11 кохортни проучвания наличието на предшестваща фрактура се асоциира с относителен риск за нова такава от 1,9 (95%-ен доверителен интервал, CI, 1,8–2,0) (11). Kanis и сътр. доказват също, че положителната анамнеза за нискоенергийни фрактури на прешлени и бедрена шийка у родителите се явява рисков фактор с голяма тежест (12). Новаторското в тяхната работа, че те откриват унаследяване на склонността към фрактури и от бащите с преживяни бедрени счупвания. Ролята на индекса на телесната маса (BMI) е коментирана в голям метаанализ, включващ данните на 60 000 жени и мъже от 12 международни проспективни проучвания (5). Относителният

общ фрактурен риск е бил 0,98 (0,97–0,99) за всяка единица повишение на BMI, а този за бедрени фрактури – 0,93 (0,91–0,94). Ниският прием на калций-съдържащи продукти се смята за класически рисков фактор за остеопороза. В своя обширен метаанализ по този въпрос Kanis и сътр. обединяват данните за 39 563 изследвани лица, 69% от които са жени (7). Те заключават, че предоставяните от пробандите данни за нисък прием на млечни продукти не сасвързани със значимо повишен фрактурен риск, и че ползването на този рисков индикатор няма стойност в различните скринингови стратегии. В друг метаанализ, посветен на тютюнопушенето Kanis и сътр. обединяват данните за 59 232 изследвани лица и стигат до извода, че настоящето тютюнопушене е свързано със значимо повишен общ фрактурен риск (1,25 пъти; 1,15–1,36) в сравнение с непушачи (10). В метаанализ, отчитащ приема на алкохол, Kanis и сътр. обединяват данните за 5 939 мъже и 11 032 жени като повишението на риска е било пренебрежимо малко до прием на две алкохолни единици дневно (8).

Всички тези фактори от начина на живот и анамнезата на пациентите представяват голям интерес както за изработването на най-целесъобразна скринингова стратегия за остеопороза, така и за повлияване на модифицируемите от тях с цел превенция на популационно ниво. Данните за наличните рискови фактори се ползват и от специално разработената от Международната остеопорозна фондация програма за изчисляване на абсолютен фрактурен риск при конкретни лица, FRAX ([www.shef.ac.uk/FRAX/tool](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool)).

Националното проучване за честотата на остеопорозата в Република България беше част от основните дейности в рамките на Програмата за ограничаване на остеопорозата 2005-2010 година. Настоящата разработка бе част от него и имаше за **ЦЕЛ да изследва разпространението на рисковите фактори за остеопороза и**

**фрактурния риск сред представителна извадка български жени на възраст над 50 години.**

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Екип на Националния статистически институт изработи представителна епидемиологична извадка при следните допускания – очаквана честота на остеопорозата около 20% сред изследваните жени над 50-годишна възраст, равномерно обхващане на различните региони на страната, както на градско, така и на селско население, пропорционално на възрастовата структура на женската популация представяне на различните възрастови групи по декади, отзоваване на около 40-50% от поканените за измерване на костна плътност. Общата извадка включваше общо 3000 жени като се предвиждаше измерване на около 1400 жени, а останалите до 3000 бяха подбрани по показатели възраст и населено място с цел еквивалентно представителство на неявилите се за изследване.

Разработен беше специфичен въпросник за събиране на информация относно значимите рискови фактори за остеопороза, позволяващ определяне на фрактурен риск съгласно международната програма FRAX ([www.shef.ac.uk/FRAX/tool](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool)). Същият беше предоставян за попълване от участниците в изследването преди измерването на костната плътност. Всички участници подписаха информирано съгласие.

В проучването бяха включени следните налични Национални центрове по остеопороза, разполагащи с двойно-енергийни рентгенови остеоденситометри (DXA) и чиито персонал бе предварително обучен:

1. София, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, апарат Lunar DPX
2. София, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, апарат Hologic Discovery
3. София, ДКЦ „Фокус 5“, апарат Lunar DPX
4. Стара Загора, Център по остеопороза, МЦ „Сити“, апарат Lunar DPX

5. Велико Търново, ДКЦ-1, апарат Hologic QDR 1000

6. Варна, ДКЦ-1, апарат Hologic QDR 1500

7. Добрич, МЦ „Феникс“, апарат Hologic QDR 1000

8. Пловдив, ДКЦ „Св. Георги“ ЕООД, апарат Hologic QDR 1000

9. Благоевград, „ГПСМП по АГ – Терзийски“ ЕООД, Lunar Prodigy

10. Русе, Център по остеопороза, апарат DMS Challenger envision

Като най-подходящо място за измерване на КМП беше избран проксималният фемур, а като най-подходяща зона на интерес – бедрената шийка (Femoral neck).

Статистическата обработка на резултатите се извърши с пакета SPSS 13.0 for Windows при допускане за нормално разпределение на непрекъснатите променливи. Статистическата значимост беше определена като  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛТАТИ**

Проучването на честотата на остеопорозата се проведе от месец април 2008 до месец октомври 2009 година. Изследвани бяха общо 1331 жени, живеещи в различни по големина селища на цялата страна – села и градове (областен и общински тип). В таблица 1 е представено разпределението на изследваните по населените места на Центровете по остеопороза. Във всеки един от тези Национални центрове по остеопороза са изследвани жени от няколко различни области на страната, според предварителното разпределение направено от Национален статистически институт.

**Таблица 1.** Разпределение на изследваните 1331 жени по населените места на Центровете по остеопороза.

**Table 1.** Distribution of the 1331 studied women across the country and the Osteoporosis Centers.

	Абсолютен брой/ Absolute number	Процент от цялата бройка/ Percentage from total
София /Sofia	472	35,5
Варна /Varna	161	12,1
Пловдив/Plovdiv	118	8,9
Русе/Ruse	169	12,7
Велико Търново/Veliko Tarnovo	130	9,8
Благоевград/Blagoevgrad	62	4,7
Добрич /Dobrich	32	2,4
Стара Загора/Stara Zagora	187	14,0
<b>ОБЩО/ Total</b>	<b>1331</b>	<b>100,0</b>

Изследваните лица бяха разделени в три възрастови групи по десетилетия – 50-59, 60-69 и над 70-годишна възраст. Разпределението им по декади е показано в таблица 2.

**Таблица 2.** Разпределение на изследваните лица в трите възрастови групи по десетилетия.

**Table 2.** Distribution of the studied women in the three decades age groups by decades.

Възrastова група / Age group	Абсолютен брой / Absolute number	Процент от цялата бройка/ Percentage from total
<b>50-59</b>	479	36,0
<b>60-69</b>	473	35,5
<b>70+</b>	379	28,5
<b>ОБЩО / Total</b>	<b>1331</b>	<b>100,0</b>

Основните антропометрични данни, както и тези за усреднените Т-скорове на бедрената шийка и 10-годишният абсолютен фрактурен риск (за големи фрактури и бедрени фрактури в частност) са обобщени в таблица 3.

### **Рискови фактори за остеопороза**

*Промяна в ръста над 3 см спрямо младата възраст*

За промяна в ръста над 3 см спрямо

младата им възраст съобщиха 33,1 % от жените. За такова снижение на ръст дадох данни 16,5 % от жените на възраст 50-59 години, 36,4 % от жените на възраст 60-69 години и 49,5 % (тоест половината) от жените след 70-годишна възраст.

При сравнение на подгрупите жени със и без снижение на ръста над 3 см се установиха разлики в средния ръст и Т-скора на бедрената шийка (виж таблица 4).

**Таблица 3.** Основни антропометрични данни, усреднени T-скорове на бедрената шийка и 10-годишен абсолютен фрактурен риск за големи фрактури и бедрени фрактури на участничките

**Table 3.** Anthropometric variables, mean femoral neck T-scores and 10-year absolute fracture risks for major and hip fractures in the study participants

Показател / Parameter	Минимална стойност / Minimal value	Максимална стойност / Maximal value	Средна стойност / Mean value	Стандартно отклонение / Standard deviation
<b>Възраст (гог) / Age (yrs)</b>	50	89	63,8	8,3
<b>Телесна маса (kg) / Body weight (kg)</b>	36	136	72,0	13,4
<b>Ръст (m) / Height (m)</b>	135	178	158,1	6,7
<b>ИТМ (kg/m<sup>2</sup>) / BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15,38	50,57	28,82	5,22
<b>T-score</b>	-6,00	5,00	-1,29	1,18
<b>Риск за големи фрактури% / Risk for major fractures, %</b>	2,0	79,0	13,4	9,2
<b>Риск за бедрени фрактури% / Hip fracture risk %</b>	0,05	5,0	2,8	5,2

*Фамилна анамнеза за фрактура на бедрена шийка*

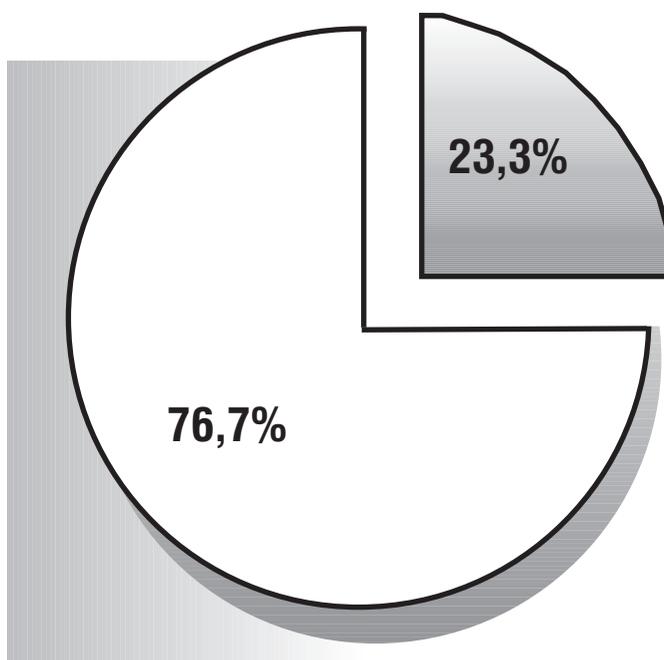
4,1 % от жените съобщиха, че родителите им са получили бедрени фрактури.

*Предшестващи фрактури при участничките*

В таблици 5-8 и фигура 1 са показани процентите на жените, преживели фрактури, както и резултатите за отделните видове счупвания.

**Фигура 1.** Процент на жените с предшестващи фрактури (общо) и без известни фрактури въобще

**Figure 1.** Percentage of women with previous fractures (all fractures) and without any fracture



- Жени с фрактури общо / Women with previous fractures**
- Жени без фрактури / Women without fractures**

**Таблица 4.** Среден ръст, Т-скор на бедрена шийка и индекс на телесна маса (ИТМ) при лицата съобщаващи промяна в ръста и при тези без такава. Разликите са значими за ръста и Т-скор (и двете с  $p < 0,001$ ), но не за ИТМ ( $p = 0,754$ )

**Table 4.** Mean heights, femoral neck T-scores and BMI in women with and without loss of height. The differences are significant for heights and T-scores (both  $p < 0.001$ ), but not for BMI ( $p = 0.754$ )

	<b>Промяна в ръста над 3 см/ Height loss &gt; 3 cm</b>	<b>Средна стойност на показателя / Mean value</b>	<b>Стандартно отклонение / Standard deviation</b>
<b>Ръст (m) / Height (m)</b>	не	159,11	6,51
	да	156,10	6,57
<b>T-score</b>	не	-1,07	1,17
	да	-1,72	1,09
<b>ИТМ (kg/m<sup>2</sup>) BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	не	28,78	5,22
	да	28,88	5,22

В таблица 5 е показан процентът на жените с предшестващи фрактури на проксималната част на бедрото (една или повече).

<b>Фрактури на проксимално бедро/ Proximal femur fractures</b>	<b>Абсолютен брой/ Absolute number</b>	<b>%</b>
<b>Липсват данни / No data available</b>	35	2,6
<b>Без фрактури/ Without fractures</b>	1272	95,5
<b>С 1 фрактура/ With 1 fracture</b>	23	1,7
<b>С 2 фрактури/ With 2 fractures</b>	2	0,2
<b>ОБЩО/ Total</b>	1332	100,0

**Таблица 5.** Процент на жените със и без предшестващи фрактури на проксималната част на бедрото

**Table 5.** Percentage of women with and without previous proximal femur fractures

Таблица 5 показва, че 1,9% от изследваните жени са имали предшестващи бедрени фрактури. Пренесено върху цялото женско население у нас след 50-годишна възраст (1 601 919 жени) това би означавало, че около 30 436 жени на възраст 50-89 години имат вече фе-морални фрактури.

В таблица 6 е показан процентът на жените с известни предшестващи фрактури на гръбначни прешлени (една или повече).

**Таблица 6.** Процентът на жените с известни предшестващи фрактури на гръбначни прешлени (една или повече)

**Table 6.** Percentage of women with previous vertebral fractures (one or more)

	<b>% жени/ % women</b>
<b>Без фрактури/ Without fractures</b>	97,7
<b>С 1 фрактура / With 1 fracture</b>	1,7
<b>С 2 фрактури / With 2 fractures</b>	0,4
<b>С 3 и повече / With 3 and more fractures</b>	0,2

Таблица 6 показва, че 2,3 % от изследваните жени са знаели, че имат предшестващи прешленни фрактури. Пренесено върху цялото женско население у нас след 50-годишна възраст (1 601 919 жени) това би означавало, че около 36 844 жени на възраст 50-89 години имат вече доказани прешленни фрактури.

В таблица 7 е показан процентът на жените с предшестващи фрактури на китката (една или повече).

	<b>% жени/ % women</b>
<b>Без фрактури/ Without fractures</b>	90,9
<b>С 1 фрактура/ With 1 fracture</b>	8,1
<b>С 2 фрактури/ With 2 fractures</b>	0,9
<b>С 3 фрактури/ With 3 fractures</b>	0,1

**Таблица 7.** Процент на жените с предшестващи фрактури на китката (една или повече)

**Table 7.** Percentage of women with previous wrist fractures (one or more)

11,1 % от жените съобщиха за наличие на други предшестващи фрактури, различни от прешленни, бегрени и на китката.

### *Съобщени фрактури по възрасти*

В таблица 8 са обобщени данните за всички предшестващи фрактури (в % от жените) в съответствие с възрастта на жените.

**Таблица 8.** Разпределение на всички предшестващи фрактури (в % от жените) в съответствие с възрастта (по декади)

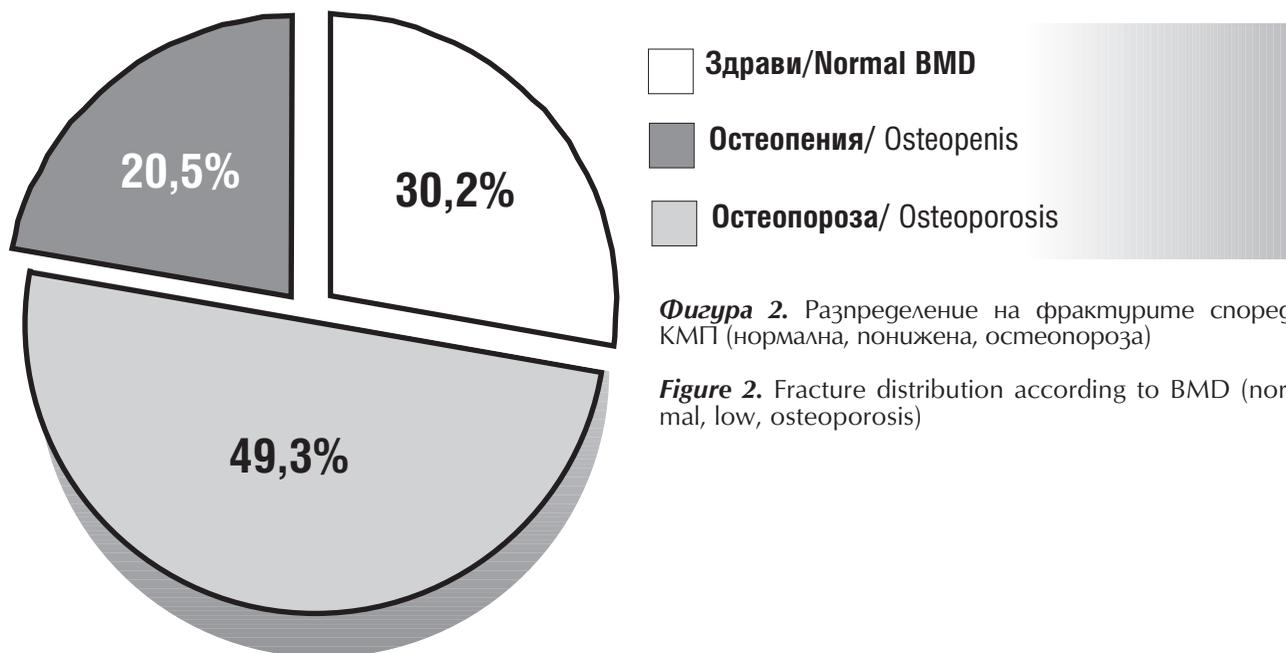
**Table 8.** Distribution of the previous fractures (in % women) according to age (decades)

<b>ОБЩО ФРАКТУРИ/ Fractures</b>	<b>Възрастова група/ Age group</b>			<b>ОБЩО/ Total</b>
	50-59	60-69	70+	
<b>НЕ (% от жените)/ No (% women)</b>	83,3%	74,6%	71,4%	76,8%
<b>ДА (% от жените)/ Yes (% women)</b>	16,7%	25,4%	28,6%	23,2%

От таблица 8 се вижда, че с напредване на възрастта нараства процентът на жените с предшестващи фрактури (с около 60 %), но тъй като броят на по-възрастните жени е сравнително по-нисък, то абсолютният брой на фрактурите нараства по-бавно (с около 25% в най-възрастните).

Съобщени общо фрактури спрямо измерения Т-скор на бедрената шийка

Фигура 2 обобщава данните за съобщени от жените всички предшествващи фрактури, разпределени спрямо измерения Т-скор на бедрената шийка (диагностичните категории за нормална костна плътност, остеопения, остеопороза).



- Здрави/Normal BMD**
- Остеопения/ Osteopenis**
- Остеопороза/ Osteoporosis**

**Фигура 2.** Разпределение на фрактурите според КМГТ (нормална, понижена, остеопороза)

**Figure 2.** Fracture distribution according to BMD (normal, low, osteoporosis)

Съобщени общо фрактури спрямо фамилна анамнеза за бедрена фрактура

Лицата с фамилна анамнеза за бедрена фрактура съобщават значимо повече лични фрактури (Хи-квадрат  $p < 0,001$ ) – виж таблица 9.

Таблица 9 показва, че при жените без преживяни фрактури само 12,8% са имали положителна наследственост, докато сред тези с преживяни фрактури данните за наличие на наследственост са два пъти по-чести – 21,4 % (Хи-квадрат  $p < 0,001$ ).

**Таблица 9.** Фамилна анамнеза за бедрена фрактура и преживяни фрактури  
**Table 9.** Family history of hip fractures and history of previous fractures

Преживяни фрактури / History of previous fractures	Фамилна анамнеза за фрактура на бедрена шийка/ Family history for femoral fractures		
	Не / No	Да / Yes	Общо / Total
Не / No	87,2%	12,8%	100,0%
Да / Yes	78,6%	21,4%	100,0%

### Тютюнопушене

11,9 % от изследваните жени бяха настоящи пушачки, 88,1 % не пушат в момента на епидемиологичното проучване.

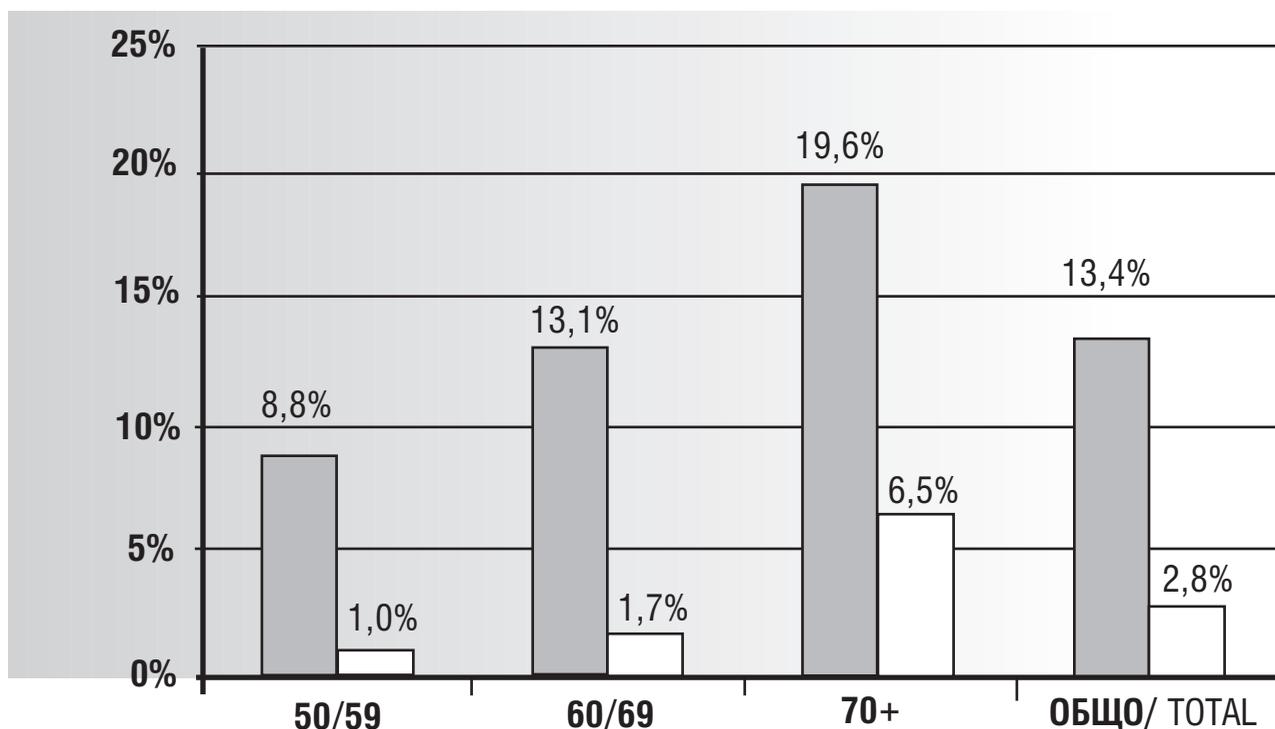
### Фрактурен риск при жените с измерена КМП на бедрена шийка – резултати от изчисленията с програма FRAX

На фигура 3 са обобщени данните за изчисления риск за големи фрактури и поотделно за бедрени фрактури.

Тези данни показват, че средният риск за бедрени фрактури преминава критичния праг (> 3 %) около 65-годишна възраст.

**Фигура 3.** 10-годишен абсолютен фрактурен риск в % – поотделно за големи фрактури и за бедрени фрактури

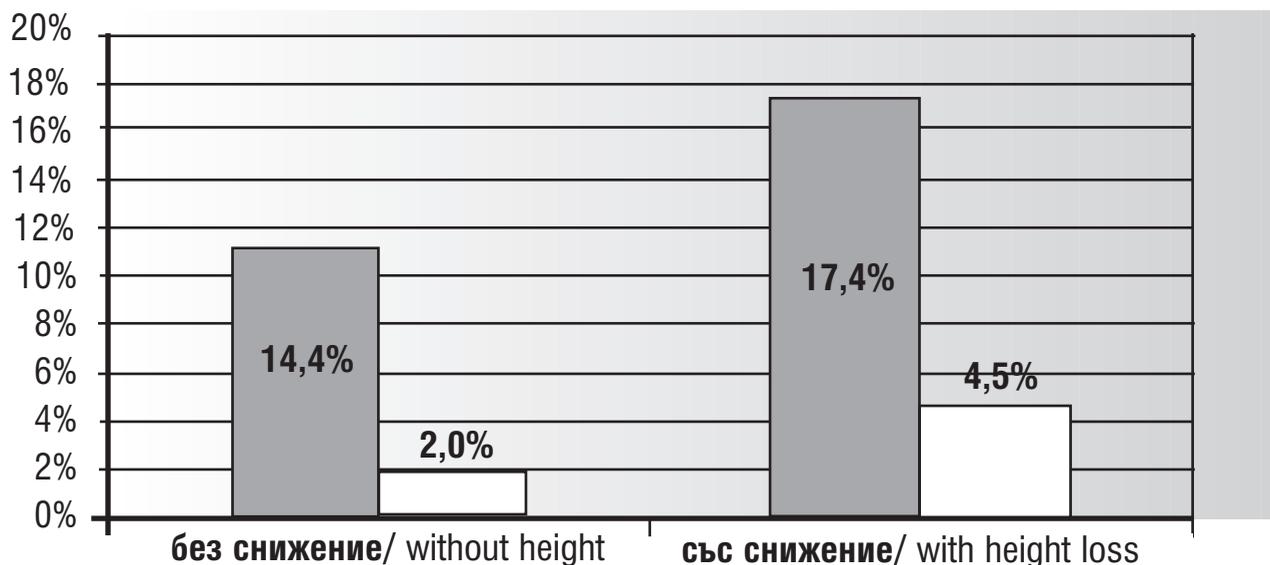
**Figure 3.** 10-year absolute fracture risk in % – separately for major and hip fractures



-  **Риск за големи фрактури/**  
Risk for major fractures
-  **Риск за бедрени фрактури/**  
Risk for hip fractures

При анализа на данните за фрактурния риск се откриха много ясно и факторите, чието наличие предполага, че той е значимо повишен. Такива фактори се оказваха:

- промяната в ръста (виж фиг. 4)
- тютюнопушенето (виж фиг. 5)
- наличието на предшестващи фрактури (виж фиг. 6)

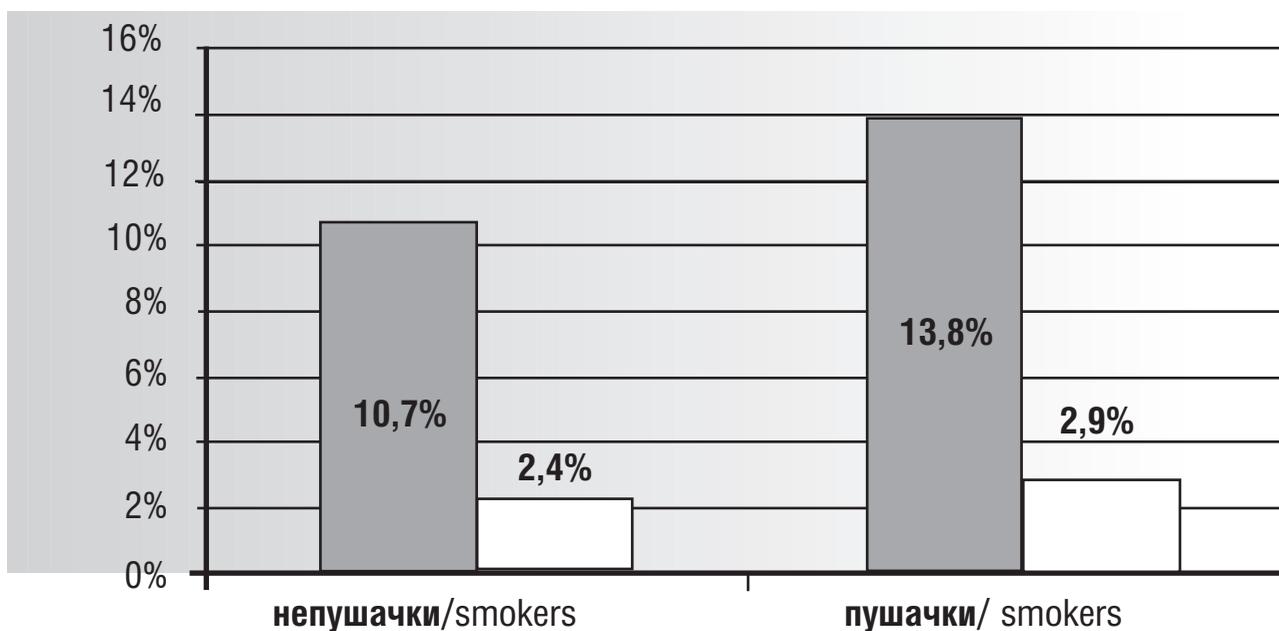


**Фигура 4.** 10-годишен абсолютен фрактурен риск в % в зависимост от снижението в ръста - поотделно за големи фрактури и за бедрени фрактури при жените без (вляво на графиката) и със промяна на ръста над 3 см (вдясно на графиката)

**Figure 4.** 10-year absolute fracture risk in % according to height loss – separately for major and hip fractures in women without (left) and with (right) height loss above 3 cm

- Риск за големи фрактури/**  
Risk for major fractures
- Риск за бедрени фрактури/**  
Risk for hip fractures

Разликите между жените със и без снижение на ръста са статистически значими ( $p < 0.01$ ).



**Фигура 5.** 10-годишен абсолютен фрактурен риск в % в зависимост от тютюнопушенето – поотделно за големи фрактури и за бедрени фрактури при жените без (вляво на графиката) и със тютюнопушене (вдясно на графиката)

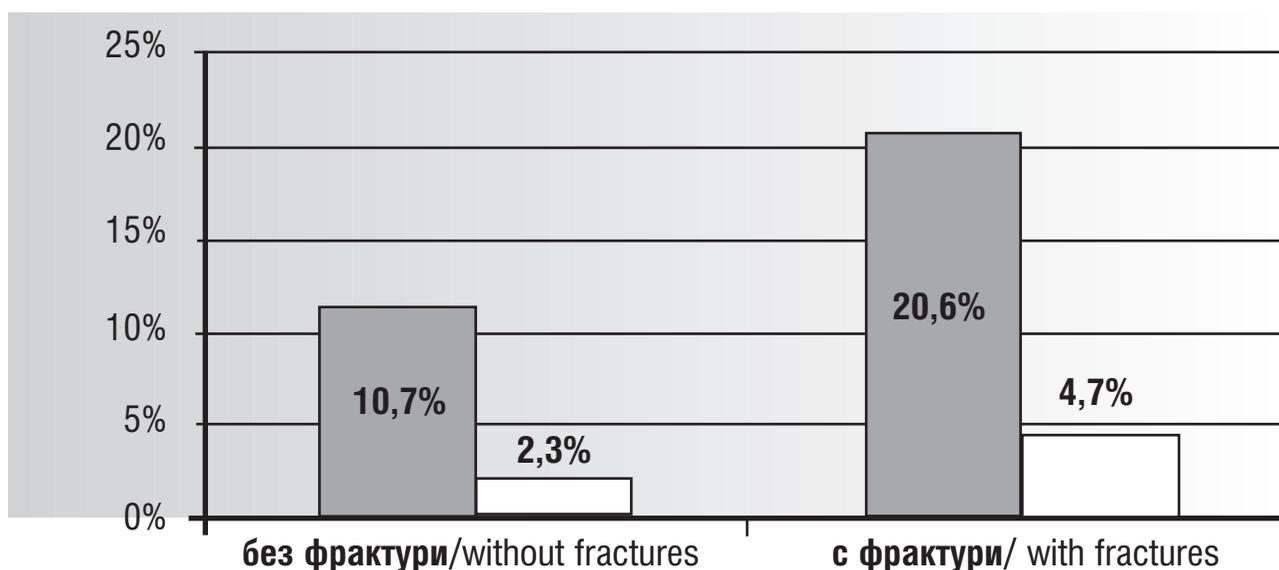
**Figure 5.** 10-year absolute fracture risk in % according to smoking – separately for major and hip fractures in non-smoking (left) and smoking (right) women

- Риск за големи фрактури/**  
Risk for major fractures
- Риск за бедрени фрактури/**  
Risk for hip fractures

## ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване е първият представителен разрез на рисковите фактори за остеопороза и фрактури сред българските жени. Проучванията по този въпрос започват още в края на 90-те години на миналия век, но избраните извадки не са представителни или не са били налице данни за КМП на централните места. М. Боянов и сътр. ползват КМП на предмиш-

та менопауза влияела само върху спонгиозата, а медикаментите – върху кортикалиса. Данните за наследствеността, телесното тегло и стила на живот не корелирали с КМП. Подобни проучвания са правили и други български автори (1,4). А-М. Борисова (1) е изследвала 627 жени, а С. Тодорова и сътр. (4) – 530 жени, като от тях само при 200 е била изследвана костна минерална плътност. Същината и на двете проучвания е описание на разпределението на



**Фигура 6.** 10-годишен абсолютен фрактурен риск в % в зависимост от наличието на предшестващи фрактури – поотделно за големи фрактури и за бедрени фрактури при жените без (вляво на графиката) и с предшестващи фрактури (вдясно на графиката)

**Figure 6.** 10-year absolute fracture risk in % according to the presence of previous fractures – separately for major and hip fractures in women without (left) and with (right) previous fractures

- Риск за големи фрактури/  
Risk for major fractures
- Риск за бедрени фрактури/  
Risk for hip fractures

ницата и изследват 384 жени на средна възраст 53,4 години като 78 % от тях са били постменопаузални (3). С най-голяма тежест като рискови фактори за ниска КМП се оказали наличието на предшестващи фрактури или рентгенови данни за остеопения, хронологичната възраст и бързото смаяване на ръст. Влиянието на хроничните заболявания е било слабо. Ранна-

рисковите фактори. При това е ползвана КМП на смесената кост на предмишницата. В друга разработка А-М. Борисова и сътр. описват детайлно стила на живот на българката и произтичащите от него рискове. Фрактури след 40-годишна възраст са имали 8% от изследваните в проучването постменопаузални жени (27/332) срещу 3,7% от менструиращите (11/295),

$p < 0,01$ . Хроничен прием на лекарства има при около  $\frac{1}{3}$  от жените и това най-често са седативни средства. Жените в менопауза значимо по-често имат хроничен прием на лекарства в сравнение с менструиращите жени (41,2% срещу 20%,  $p < 0,02$ ). Само 20% от жените с остеопороза приемат ежедневно достатъчно количество мляко, а 63% не консумират риба. Над 3 кафета дневно приемат 4% от българките, а 15,8% от жените с остеопороза пушат над 20 цигари дневно. Под 1% от българките спортуват (2).

На фона на тези предшестващи български проучвания е още по-интересен разборът на получените от нас данни. Около  $\frac{1}{3}$  от жените съобщават за снижение на ръста с над 3 см спрямо младата им възраст. Това снижение корелираше и със степента на понижаване на КМП (Т-скора), а е известно и от литературните данни, че отразява и повишена честота на прешленни фрактури. Около  $\frac{1}{4}$  от жените съобщиха за предшестващи фрактури, което потвърждава за пореден път, че всяка четвърта жена е изложена на практически риск да развие остеопороза. При тълкуването на тези данни трябва да се има предвид, че само  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{2}$  от анкетираните в други проучвания жени са знаели за наличните у тях прешленни фрактури (9). Ако се има предвид, че почти  $\frac{1}{3}$  от жените съобщаваха за промяна в ръста над 3 см, може да се очаква, че броят на жените с налични (доказани или още не) прешленни фрактури у нас би надхвърлил 150 000.

Тази извадка подчертава и ролята на остеопенията като рисков фактор за фрактури, защото почти половината от тях се случват именно в тази диагностична група. 40,0% от жените без данни за фрактури са сред здравите лица, 44,4% - сред тези с остеопения и 15,6% - сред тези с остеопороза. При жените с налични фрактури съответното разпределение е: 20,5% са сред тези с остеопороза, 49,3% - сред тези с остеопения, 30,1% - сред жените с нормална КМП (виж фиг. 2). Така нашите данни потвърждават известния от

няколко години факт, че над половината от фрактурите при минимална травма се получават при жени без остеопороза. Това е и един от основните аргументи, подкрепящи ролята на останалите клинични рискови фактори за фрактури (различни от КМП), заради които бе разработен алгоритъмът FRAX. Освен това тези данни утвърждават и значението на невидимото за нас качество на костта. И най-сетне, те предопределят и роля на паданията, което обяснява фрактурите и при по-младите жени.

Значима се оказа ролята на наследствеността за бедрени фрактури. За такава съобщиха много малко жени (около 4%), но пък наличието на подобна наследственост водеше до удвояване на риска от фрактури при самите жени.

Само 12% от жените съобщиха, че пушат в момента на изследването. Нашите данни показват, че тютюнопушенето, макар и като по-слаб фактор, влияе на фрактурния риск - главно на общия фрактурен риск.

Обработката на данните за другите фактори от начина на живот като консумация на млечни продукти, кофеин и алкохол, както и физическата активност показва, че тези фактори трудно се поддават на количествена обработка и на тях не може да се разчита в достатъчна степен. По отношение на наличните заболявания и приеманите медикаменти е налице същият проблем и тези данни не бяха обработвани по-нататък.

Особен интерес представлява и оценката на фрактурния риск с програмата FRAX. Данните ни показаха, че 10-годишният абсолютен фрактурен риск в общото население достига критичните прагове за бедрена шийка ( $> 3\%$ ) - около 65-годишна възраст; за големи фрактури въобще ( $> 20\%$ ) - след 70-годишна възраст. По този начин се открояват и таргетните групи за насочено антиостеопорозно лечение на най-рисковите лица.

Тази част от нашето проучване представлява оригинален принос, защото досе-

за почти липсват международни данни за разпределение на фрактурен риск сред групи популации. При разбора на данните обаче следва да се има предвид, че FRAX предсказва фрактурен риск по-добре в големи групи хора (на популационно ниво), отколкото при гаген индивид. Освен това, сме ползвали алгоритъма за изчисляване на фрактурен риск при популацията от Великобритания. Засега липсват български данни, които да позволят разработването на специфичен български алгоритъм и това ще бъде обект на бъдещи проучвания.

В заключение, нашето проучване е най-мощното досега в България и позволява да се направят следните ИЗВОДИ:

1. Честотата на наличните и известни вече предилекционни фрактури сред жените над 50-годишна възраст вероятно е:

- на бедрена шийка около 30 436 жени (1,9% от 1 601 919)
- на прешленни тела около 36 844 жени (2,3% от 1 601 919) – това са известните само!
- на китка около 145 774 жени (9.1% от 1 601 919)

2. 10-годишният абсолютен фрактурен риск в общото население достига критичните прагове:

- за бедрена шийка (> 3%) – около 65-годишна възраст
- за големи фрактури въобще (> 20%) – след 70-годишна възраст

3. Рисковите фактори за остеопороза и фрактури с най-голяма тежест освен възрастта са: предшествващи фрактури, снижение на ръст (> 3 см), наследствеността за бедрени фрактури и тютюнопушенето.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Борисова, А-М.** Стил на хранене, двигателна активност и вродени навици сред българки в средна възраст. Конференция на НЗОК, ноември 2000 год., София (доклад).
2. **Борисова, А-М, Ковачева Р, Шинков А, Вуков М, Шигарминова Р.** Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки в средна възраст. *Ендокринология*, 5, 2000, 2, 46-54.
3. **Боянов, М., П. Попиванов, Г. Генчев.** Рискови фактори за остеопороза и костна минерална плътност на предмишницата. *Ревматология*, 9, 2001, 2, 26-32.
4. **Тодорова, С. и Л. Дянков.** Рискови фактори и фрактури при болни с постменопаузална остеопороза. *Рентгенология и радиология*, 35, 1996, 1, 14-18.
5. **De Laet, C., J. Kanis, A. Oden and al.** Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 16, 2005, 11, 1330-1338.
6. **International Osteoporosis Foundation.** EU-report 2008. *Osteoporosis in the European Union in 2008. Ten years of progress and ongoing challenges.*
7. **Kanis, J. A., H. Johansson, A. Oden and al.** A meta-analysis of milk intake and fracture risk low utility for case finding. *Osteoporos. Int.*, 16, 2005, 7, 799-804.
8. **Kanis, J. A., H. Johansson, O. Johnell and al.** Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos. Int.*, 16, 2005, 7, 737-742.
9. **Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden and al.** The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos. Int.*, 15, 2004, 1, 20-26.
10. **Kanis, J. A., O. Johnell, A. Oden and al.** Smoking and fracture risk a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 16, 2005, 2, 155-162.
11. **Kanis, J. A., O. Johnell, De Laet and al.** A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 35, 2004, 2, 375-382.
12. **Kanis, J., H. Johansson, A. Oden et al.** A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 35, 2004, 5, 1029-1037.
13. **World Health Organization.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. In: Report of a WHO Study Group, *WHO Technical Report Series* 843, Geneva, 1994.

---

**Това проучване беше спонсорирано от Министерство на здравеопазването в рамките на Националната програма за борба с остеопорозата в България 2005-2010.**

За Експертната група по остеопороза в България: Анна-Мария Борисова, Рашо Рашков, Александър Шинков, Михаил Боянов, Пламен Попиванов, Наталия Темелкова, Йордан Влахов, Маша Гаврилова, Силвия Желева, Зинаида Велкова, Недко Велков, Маргарита Велкова, Силвия Цветкова, Родина Несторова, Бойко Терзийски, Илиана Александрова.

**This work was sponsored by the Ministry of Health as part of the National Program against Osteoporosis in Bulgaria 2005-2010.**

For The Osteoporosis Study Group in Bulgaria: Anna-Maria Borissova, Rasho Rashkov, Alexander Shinkov, Mihail Boyanov, Plamen Popivanov, Natalyia Temelkova, Jordan Vlahov, Masha Gavrailova, Sylvia Jeleva, Zinaida Velkova, Nedko Velkov, Margarita Velkova, Sylvia Tsvetkova, Rodina Nestorova, Boiko Terziiski, Iliana Alexandrova.

**АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ**

Проф. А-М. Борисова, гмн  
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология,  
ул. Здраве 2, София 1431  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

Prof. A-M. Borissova, MD, DSci  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

## Честота на гестационен захарен диабет според три групи критерии – критичен поглед

Петя Каратодорова <sup>1</sup>, Кирил Христов <sup>1</sup>, Бояна Цветанова <sup>1</sup>, Яна Бочева <sup>2</sup>, Наталия Ушева <sup>3</sup>

1 Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната, Медицински Университет, Варна

2 Централна Клинична Лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

3 Катедра по Социална медицина и Организация на здравеопазването, Медицински Университет, Варна

## Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus by Three Groups of Criteria – a Critical View

Petya Karatodorova <sup>1</sup>, Kiril Hristozov <sup>1</sup>, Boyana Zvetanova <sup>1</sup>, Yana Bocheva <sup>2</sup>, Nataliya Usheva <sup>3</sup>

1 Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Varna

2 Central Clinic Laboratory, UMHAT „St. Marina“, Varna

3 Department of Social Medicine and Health Care Organization, Medical University, Varna

### Резюме

През март 2010 г. в сн. Diabetes Care бяха публикувани новите диагностични указания за ГД на IADPSG. Очаква се въвеждането им в ежедневната практика да промени епидемиологичната картина на ГД, формирана досега основно от ADA- и СЗО-критериите.

**Цел:** Да се сравни отражението на три групи критерии (ADA, СЗО и IADPSG) върху честотата на ГД.

### Abstract

In March 2010 the new IADPSG – recommendations on the diagnosis and classifications of hyperglycemia in pregnancy were published. Their acceptance and usage in the daily practice will probably lead to substantial change in the epidemiological picture of GDM formed until now mainly by ADA- and WHO-criteria.

**Aim:** to compare the impact of three groups of criteria (ADA, WHO, IADPSG) on GDM prevalence.

---

**Пациенти и методи:** Изследвани са 299 бременни жени (средна възраст  $28,9 \pm 4,4$ , средна гестационна възраст  $27,4 \pm 3,5$ ); при всяка пациентка бе попълнен стандартен въпросник, извършена антропометрия (ръст, тегло), проведен 75-г ОГТТ. Бе определен относителният дял на бременните с ГД въз основа на ADA-, СЗО- и IADPSG- критериите.

**Резултати:** Намерихме честота на ГД както следва: по СЗО - 16,7% (n=50); по ADA - 9,7% (n=29); по IADPSG - 34,4% (n=103). При 59,2% от лицата с ГД по IADPSG диагнозата се постави по плазмената глюкоза на гладно. В групата с ГД по IADPSG при допълнителното прилагане на ADA- и СЗО-критериите разпределението е: 53,4% - нормален въглехигратен толеранс по ADA и СЗО; 20,4% - ГД и по ADA, и по СЗО; 18,4% - ГД по СЗО; 7,8% - ГД по ADA.

**Заключение:** В сравнение с досега използваните указания на ADA и СЗО, прилагането на IADPSG-критериите дава значително по-висока честота на ГД. В близо 60% от случаите за поставяне на диагноза ГД е достатъчно измерването на ПГТ. Високо рисковият профил на изследваната група би могъл да обясни високата честота на ГД, намерена и по трите диагностични групи.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** гестационен диабет, скрининг, СЗО, ADA, IADPSG

---

По дефиниция гестационният захарен диабет (ГД) е различна степен на нарушен въглехигратен толеранс, с начало или първо разпознаване по време на бременност (11). ГД е най-честото метаболитно усложнение на бременността, с честота варираща между 1 и 22% в зависимост от прилаганите тестове, диагностични критерии

**Patients and methods:** we tested 299 pregnant women (mean age  $28,9 \pm 4,4$ , mean gestational age  $27,4 \pm 3,5$ ); all participants filled in a standardized questionnaire, underwent an anthropometry (height, weight) and a 75g-OGTT. The GDM prevalence was determined by ADA-, WHO- and IADPSG-criteria.

**Results:** GDM prevalence is as follows: by WHO - 16,7% (n=50); by ADA - 9,7% (n=29); by IADPSG - 34,4% (n=103). After the additional applying of ADA- and WHO-criteria in the group with GDM by IADPSG, the distribution of the participants is: 53,4% - with normal glucose tolerance by ADA and WHO; 20,4% - with GDM by ADA and WHO; 18,4% - with GDM by WHO; 7,8% - GDM by ADA.

**Conclusion:** In comparison with ADA- and WHO-criteria, the applying of the new IADPSG recommendations increases substantially GDM prevalence. Fasting plasma glucose measurement is sufficient for detection of GDM in about 60% of the cases. The high risk profile of the studied group is a potential explanation for the high prevalence of GDM by the three diagnostic groups.

---

**KEY WORDS:** gestational diabetes, screening, WHO, ADA, IADPSG

---

и изследваната популация (5,10). До 2010 година указанията на Американска Диабетна Асоциация (ADA) и Световна Здравна Организация (СЗО) бяха най-често прилаганите в световен мащаб (15,5). У нас съгласно препоръките на Българското Дружество по Ендокринология диагностицирането на гестационния захарен диабет се извър-

шва въз основа на СЗО – критериите (1). Между тях и АДА-критериите, обаче, съществува разлика както по отношение на количеството глюкоза, използвано в оралния глюкозотолерантен тест (ОГТТ), така и в нивата и броя на гликемичните прагове, необходими за поставяне на диагнозата „гестационен диабет“. Дори и след утвърждаването от АДА на 75g-ОГТТ като равностойна алтернатива на традиционния 100g -ОГТТ, разликите в нивата и в броя на диагностичните гликемични прагове остават (6). В епидемиологичен аспект посочените различия затрудняват определянето на реалното разпространение на ГД и сравняването честотите на заболяването между различните изследвани популации и етнически групи. Като далеч по-стриктни както за 0', така и за 120', критериите на АДА категоризират като гестационен диабет значително по-малък брой случаи (5-9%) в сравнение с тези на СЗО (13,2). Въпреки, че някои проучвания доказват, че както случаите, диагностицирани като ГД според критериите на АДА, така и тези по СЗО са независимо асоциирани с усложнения като макросомия, прееклампсия и повишена перинатална смъртност (13), нито АДА-критериите, нито тези на СЗО са реално базирани на проучвания, отчитащи връзка на хипергликемията с неблагоприятен изход на бременността. С цел изясняване взаимовръзката между перинатални, неонатални и майчини усложнения и кръвнозахарните нива в хода на 75g-ОГТТ и създаване на единни международни критерии, през периода 2000 - 2006г. е проведено многонационалното проучване HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), обхванало над 23 000 бременни жени (14). Неговите резултати са обобщени от IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), и през март 2010 година в списание Diabetes Care са публикувани нови препоръки за диагноза и класификация на хипергликемията през бременността (7). Очакванията са прилагането на новите

критерии да доведе до съществена промяна в епидемиологичната картина на ГД и във вече утвърдените практики в много страни за диагностицирането му.

**Целта** на настоящото проучване е да сравни отражението на три различни групи критерии (АДА, СЗО и IADPSG) върху честотата на гестационен диабет в изследваната група.

## Паценти и методи

Проучването е проведено през периода май 2007 – май 2010 година и обхваща 311 бременни жени от град Варна. По дизайн проучването е заложено като универсален скрининг за гестационен диабет. Преди започването му бе отправена покана към акушер-гинеколози, водещи женски консултации в град Варна да насочват към ОГТТ всички бременни жени, водени на отчет при тях. Като изключващи критерии за участие в проучването са определени диагностициран вече захарен диабет и анамнеза за измерена повишена кръвна захар преди бременността или при регистрирането и. При дванадесет от скринираните лица венозният достъп бе затруднен и кръвната глюкоза – 60' в хода на ОГТТ бе изследвана с глюкомер, поради което данните на тези пациентки са изключени от окончателния анализ. В таблица 1 са представени демографски и антропометрични показатели на лицата (n=299), включени в крайната обработка. Средната календарна възраст на изследваните жени е  $28,9 \pm 4,4$ г., средната гестационна възраст е  $27,4 \pm 3,5$ г.с. (**таблица 1**).

Първоначалното таргетно време за ОГТТ бе между 24 и 28 гестационна седмица; в някои случаи, обаче, тестът бе извършен по-рано поради клинични съображения, или по-късно поради ненавременно явяване на пациентката. След подписване на информирано съгласие, одобрено от МЕК към УМБАЛ „Св. Марина“, при всеки участник бе проведено интервю от член на екипа и бе попълнен стандартен въпросник,

**Таблица 1.** Демографски и антропометрични показатели на скринираните бременни жени (n=299), включени в окончателния анализ.

**Table 1.** Demographic and anthropometric characteristics of the screened pregnant women (n=299) included in the final analysis.

Показател Index	n (%)
<b>Календарна възраст/Age</b>	
<b>Възраст ≥ 26 години/ Age ≥ 26 years</b>	237 (79%)
Възраст < 26 години/ Age < 26 years	62 (21%)
<b>ВМІ преди бременността/ Pre-pregnancy BMI</b>	
BMI ≥ 26 кг/м <sup>2</sup>	54 (18%)
BMI < 26 kg/m <sup>2</sup>	245 (82%)
<b>Хирзутизъм/hirsutismus</b>	15 (5%)
<b>Захарен диабет у родственик 1-ва линия/ Diabetes Mellitus in first degree relative</b>	48 (16%)
<b>Предходна бременност с неблагоприятен изход/ Previous pregnancy with adverse outcome</b>	38 (12,7%)

включващ въпроси относно календарна и гестационна възраст, фамилна анамнеза за захарен диабет у родственици 1-ва и 2-ра линия, паритет, предходен ГД, предходна бременност с неблагоприятен изход, роден плод с тегло над 4000 грама, анамнеза за поликистозен овариален синдром (PCOS). След това бяха направени антропометрични измервания (ръст, тегло), изчислен индекс на телесна маса (BMI), извършен бе клиничен преглед за аcanthosis nigricans и хирзутизъм. Проведен бе стандартен 75-g ОГТТ (15). При нито едно от изследваните лица не бяха наблюдавани странични реакции, включително и повръщане. След 12-ча-

сов нощен глад и начало не по-късно от 09.00 часа, в хода на теста бе взета венозна кръв от кубитална вена на 0', 60' и 120', последвана от незабавно центрофугиране на пробите и отделяне на EDTA2 плазма. Измерването на плазмената глюкоза е осъществено на автоматичен глюкоанализатор KABE G2, посредством чип-електрод в присъствие на кислород и имобилизирана глюкооксигаза (ензимен-амперометричен метод). Методът е с много добра точност, възпроизводимост (CV< 5%) и линейност, без интерференция и с висока корелация с референтния хексокиназен метод. Диагнозата „гестационен диабет“ бе пос-

**Таблица 2.** Диагностични критерии на СЗО, АДА и IADPSG – сравнително представяне.

**Table 2.** Comparison of WHO-, ADA- and IADPSG diagnostic criteria.

Критерии при ОГТТ <i>OGTT criteria</i>	Количество глюкоза (грам) <i>Glucose/gr</i>	Продължителност (час) <i>duration (hour)</i>	Абнормни стойности за диагноза <i>Abnormal values for diagnosis</i>	Диагностичен праг на плазмена глюкоза (mmol/l) <i>Plasma glucose thresholds (mmol/l)</i>		
				0'	60'	120'
<b>СЗО – 1999г./</b> <i>WHO – 1999y.</i>	75	2	1	7,0		7,8
<b>АДА – 2008г./</b> <i>ADA – 2008y.</i>	75	2	2	5,3	10,0	8,6
<b>IADPSG – 2010г.</b>	75	2	1	5,1	10,0	8,5

тавена въз основа на СЗО – критериите от 1999г. Допълнително, за целите на настоящото проучване относителният дял на бременните с гестационен диабет бе определен отново въз основа на АДА- и IADPSG- критериите (**таблица 2**).

### Статистическа обработка

Събраните данни бяха въведени, групирани и обработени в MS Excel 2007. За представяне на основните антропометрични и демографски показатели бе използван вариационен анализ с изчисляване на средни аритметични величини и стандартно отклонение. Честотите на ГД според различните диагностични критерии и на рисковите фактори за ГД бяха измерени като разпространение на явлението на 100 бременни жени от популацията на град Варна. За онагледяване на данните и получените резултати бяха използвани табличен и графичен метод.

### Резултати

#### **Честота на гестационен диабет по диагностични критерии на СЗО**

От направения анализ на резултатите от 75-g ОГТТ при 299 бременни жени се установи честота на ГД по СЗО, възлизаща на 16,7% (**таблица 3**). Всички пациентки с ГД имат плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) под 7,0mmol/l и диагнозата „гестационен захарен диабет“ е поставена въз основа на плазмената глюкоза на 2-ри час в хода на ОГТТ. От бременните с ГД, 5 жени (10%) имат ПГГ над или равна на 6,1mmol/l, но под 7,0mmol/l. Останалите 45 жени (90%) имат ПГГ под или равна на 6,0mmol/l. Само при една жена (2%) ПГ-120' е над 11,1mmol/l, при останалите 49 жени (98%) е между 7,8 и 11,1mmol/l.

#### **Честота на гестационен диабет по диагностични критерии на АДА**

Според критериите на АДА намерихме честота на ГД, възлизаща на 9,7% (**таблица 3**). Четири жени (13,8%) имат ПГГ под 5,3mmol/l, при останалите 25 бременни (86,2%) ПГГ е над или равна на 5,3mmol/l. При 34,5% от жените с ГД (n=10), диагнозата е поставена въз основа на три изпълнени критерии, при останалите 65,5% (n=19) са

**Таблица 3.** Сравнително представяне на намерената честота на гестационен диабет сред изследваните лица по диагностични критерии на СЗО-1999г., ADA и IADPSG.

**Table 3.** Comparison of the observed GDM prevalence in the studied sample according to WHO-1999y, ADA and IADPSG diagnostic criteria.

Диагностични критерии Diagnostic criteria	Честота на гестационен диабет GDM prevalence
	n (%)
СЗО-1999г./WHO-1999г.	50 (16,7%)
ADA/ADA	29 (9,7%)
IADPSG	103 (34,4%)

изпълнени два от изискваните критерии.

#### **Честота на гестационен диабет по диагностични критерии на IADPSG**

Анализът на данните по новите диагностични препоръки показва честота на ГД, възлизаща на 34,4% (таблица 3). Разпределението на бременните с ГД в зависимост от променените диагностични прагове е както следва: 59,2% (n=61) с повишена ПГГ (? 5,1mmol/l) в комбинация с подпрагови стойности на 1-ви и 2-ри час; 15,5% (n=16) с повишени ПГГ и ПГ-60'; 11,6% (n=12) с повишени ПГГ, ПГ-60' и ПГ-120'; 3,9% (n=4) имат само повишена ПГ-60' ( $\geq 10,0$ mmol/l); 3,9% (n=4) - повишена ПГ-120' ( $\geq 8,5$  mol/l); 3,9% (n=4) с повишени ПГГ и ПГ-120'; 1,9% (n=2) – повишени ПГ-60' и ПГ-120' (таблица 4).

В групата с ГД по IADPSG над половината от бременните (n=55) биха били категоризирани като нормален възглехигратен толеранс, ако се приложат критериите на ADA и СЗО. При останалите лица в тази група разпределението е както следва: 20,4% (n=21) – с ГД и по ADA и по СЗО; 18,4% (n=19) – ГД по СЗО; 7,8% (n=8) – ГД по ADA (фигура 1).

Допълнително, при прилагането на IADPSG-критериите върху групата с ГД по СЗО се установи, че девет от жените биха били определени като нормален възгле-

хигратен толеранс, тъй като не покриват нито един от диагностичните прагове на IADPSG. За разлика от тях, всички жени в групата с ГД по ADA отговарят и на IADPSG-критериите.

#### **Рискова характеристика на изследваната група**

Данните на всички скринирани жени бяха анализирани за наличието на следните рискови фактори за гестационен диабет: възраст  $\geq 26$  години, BMI-преди бременността  $\geq 26$ kg/m<sup>2</sup>; хирзутизъм, PCOD, установен захарен диабет у родственици първа линия, предходен гестационен диабет, раждане на плод с тегло над 4,0кг., предходна бременност с неблагоприятен изход. Резултатите показаха, че само 15,4% (n=46) от изследваните жени нямат нито един от изброените рискови фактори. Останалите 84,6% (n=253) от бременните имат поне един рисков фактор.

#### **Обсъждане**

Гестационният захарен диабет е преходно нарушение във възглехигратния метаболизъм на бременната жена, свързано с повишен риск за развитие на ранни перинатални усложнения и късни постпартални метаболитни отклонения както у майка-

**Таблица 4.** Разпределение на бременните с ГД по IADPSG в зависимост от променените гликемични прагове.

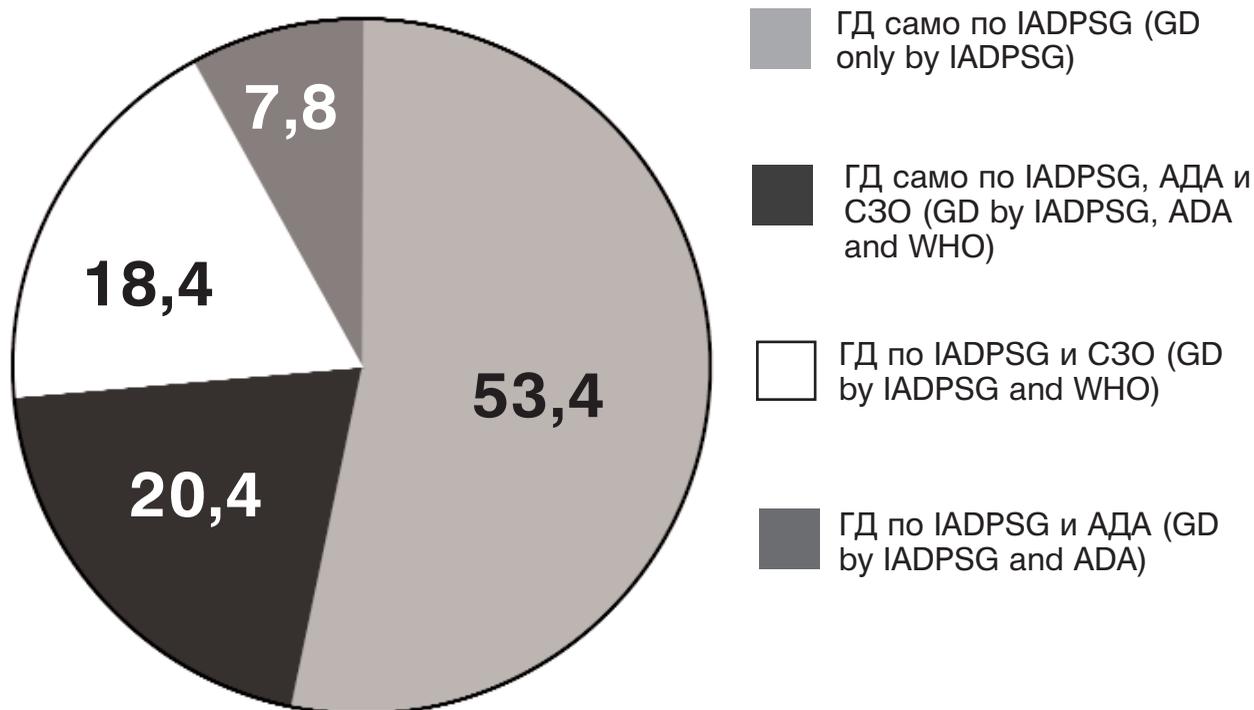
**Table 4.** Distribution of GDM women by IADPSG according to abnormal glyceic thresholds.

Променени диагностични прагове/ abnormal diagnostic thresholds	брой жени (%) / n women (%)
↑ ПГГ (≥ 5,1mmol/l) / ↑ FPG (≥ 5,1mmol/l)	61 (59, 2%)
↑ ПГГ + ↑ ПГ-60' / ↑ FPG + ↑ PG-60'	16 (15, 5%)
↑ ПГГ + ↑ ПГ-60' + ↑ ПГ-120' / ↑ FPG + ↑ PG-60' + PG-120'	12 (11, 6%)
↑ ПГ-60' (≥ 10,0mmol/l) / ↑ PG-60' (≥10,0mmol/l)	4 (3, 9%)
↑ ПГГ + ↑ ПГ-120' / ↑ FPG + ↑ PG-120'	4 (3, 9%)
↑ ПГ-120' (≥8,5mmol/l) / ↑ PG-120' (≥8,5mmol/l)	4 (3, 9%)
↑ ПГ-60' + ↑ ПГ-120' / ↑ PG-60' + ↑ PG-120'	2 (1, 9%)

та, така и у нейното поколение. Първите критерии за диагностициране на ГД датират от преди повече от 40 години (12). Те, заедно с последвалите ги модификации, идентифицират жените с по-висок риск за развитие на захарен диабет след бременността. По-късно през годините се утвърждава употребата и на СЗО – критериите, които пък автоматично пренасят диагностичните прагове за ЗД и нарушен глюкозен толеранс от небременни лица към бременни жени (15). Въвеждането на новите диагностични указания на IADPSG в клиничната практика вероятно ще доведе до значителна промяна в регионалната епидемиологична картина на гестационния диабет и в утвърдените стратегии на националните медицински общности за неговото търсене и диагностициране. Очакването на

IADPSG е съществено да се увеличи честотата на възлехидратните отклонения през бременността в някои страни (7). В тази посока са и наскоро публикуваните данни от авторски колектив Agarwal et al. (4). При повторния анализ, извършен от тях на данните от 75g-ОГТТ при 10, 283 бременни жени според IADPSG – критериите се оказва, че с ГД са 37,7% от лицата, докато АДА – критериите категоризират като такива само 12,9%.

Сравняването на относителния дял на ГД в настоящото проучване по трите диагностични групи потвърди, че препоръките на АДА са най-стриктни и дават най-ниска честота на гестационен диабет, възлизаща на 9,7%. Основната причина за това е изискването да са надвишени поне два от трите диагностични прага. Така,



**Фигура 1.** Група на бременни с ГД по IADPSG – разпределение на случаите в проценти според припокриване на диагнозата по критериите на АДА и СЗО.

**Figure 1.** Group of pregnant women with GDM by IADPSG – distribution of the cases in percents according to the overlap of ADA and WHO criteria.

въпреки, че гликемичният праг за 0' е 5,3mmol/l и е далеч по-нисък от прага 7,0mmol/l, препоръчван от СЗО, честотата на ГД по АДА е значително по-ниска от тази, отчетена по СЗО. Обработването на данните от ОГТТ по СЗО – критериите даде относителен дял на ГД, възлизащ на 16,7%. Два фактора допринасят за намерената значително по-висока честота на ГД по СЗО. На първо място, СЗО препоръчва като диагностичен праг за 120' стойност от 7,8mmol/l, която е доста по-ниска от 8,6mmol/l, използвана от АДА; и на второ място диагноза „гестационен диабет“ се поставя дори когато е надвишен само един от двата диагностични прага (таблица 2). В конкретния случай, всички жени с ГД по СЗО имат ПГГ под 7,0mmol/l, което на практика означава, че ако при тях не бе проведен ОГТТ с изследване на ПГ-120', диагнозата „гестационен диабет“ не би била поставена. Подкатегорията „нарушена гликемия на гладно“ е въпрос, по който СЗО не дава

категорично становище в препоръките от 1999г., а единствено казва, че „значимостта на нарушената гликемия на гладно при бременни предстои да бъде изяснена“. В настоящия анализ три жени имат ПГГ в зоната между 6,1mmol/l и 6,9mmol/l в комбинация с ПГ-120' под 7,8mmol/l. Категоризирането им като здрави или като жени с гестационен диабет съгласно СЗО панел – 1999г. обаче остава неясно, което затруднява и индивидуалния подход към тях.

Анализът на данните по новите диагностични указания на IADPSG показва значително по-висока честотата на ГД, възлизаща на 34,4%. Новите критерии се различават от досега използваните в няколко аспекта, но два от тях са определящи за намерената висока честота на ГД. Първо, снижен е прагът за 0' на 5,1 mmol/l и второ за поставяне на диагнозата „гестационен диабет“ е достатъчно да е надвишен само един от посочените три диагностични прага (7). В настоящото проучване близо

60% от бременните с ГД по IADPSG имат ПГГ над или равна на 5,1 mmol/l в комбинация с погпразови нива за 60' и 120', т.е. за поставяне на диагнозата при тях е била достатъчна само ПГГ. Прави впечатление, че над половината от бременните (53,4%), диагностицирани като ГД по IADPSG, биха били категоризирани като нормален въглехидратен толеранс, ако се приложат критериите на ADA и СЗО (фигура 1). Това на практика би снизило честотата на ГД до около 17%, т.е. толкова колкото е и честотата, получена по СЗО. Интересен е фактът, че девет от жените с ГД по СЗО не покриват нито един от диагностичните прагове на IADPSG и биха били диагностицирани като нормален въглехидратен толеранс по новите препоръки. В практически аспект, това би променило терапевтичното поведение и степента на контрол и наблюдение от специалистите ендокринолог и акушер-гинеколог. Полученият тревожно висок относителен дял на ГД на кръвната захар, която може да достигне до 5% или 0,6mmol/l. Тази вариация, вероятно заедно с другите променливи величини (състояние на гастро-интестинален тракт, резорбция на глюкоза, вид на използваната глюкоза – глюкозен монохидрат или анхидрат) определят липсата на достатъчно добра възпроизводимост на ОГТТ при небременни лица (9). Каква е ситуацията при бременните? В дизайна на проучването HAPO е заложено провеждането само на един ОГТТ и в своите указания IADPSG също не дава препоръки за контролен ОГТТ. Имайки предвид, обаче, коренно различните резултати при провеждането на втори ОГТТ при небременни лица (8,9), можем да спекулираме, че подобна би била картината и при бременните, което пък от своя страна би дало и съвсем различна според новите критерии в нашата група, се доближава в голяма степен до честотата, намерена от Agarwal et al. (4). Имайки предвид, обаче, различният етнос на изследваните лица (при Agarwal et al. – 80,1% жени от арабски произход и 15,5% от южно-азиатски) директно сравнение между двете групи не е уместно.

Друг момент, който трябва да се има предвид при обсъждане честотата на ГД е фактът, че диагнозата „гестационен диабет“ е изцяло базирана на резултатите от ОГТТ. Възниква въпросът достатъчно надеждно ли е еднократното провеждане на оралния глюкозотолерантен тест за поставяне или отхвърляне на ГД? Кои са смущаващите факти? При интерпретирането на резултатите от конкретен ОГТТ трябва да се има предвид интра-индивидната day-to-day вариация в стойностите честота на заболяването. В нашето проучване повторен ОГТТ бе проведен при някои бременни с гранични резултати от първия тест. Предвид основно епидемиологичния характер на настоящата работа, обаче, в статистическия анализ са включени резултатите от първия ОГТТ.

При обсъждането на честотата на ГД в изследваната група трябва да вземем под внимание и рисковата характеристика на скринираните жени. Въпреки, че настоящото проучване бе заложено като универсален скрининг за гестационен диабет, не всички жени, насочени от техните акушер-гинеколози са се отзовали на поканата. Анализът на данните за наличие на някои вече утвърдени рискови фактори показва, че по-голямата част от скринираните жени (84,6%) имат поне един от изброените по-горе рискови фактори. Това би могло да обясни намерената висока честота на гестационен диабет и по трите диагностични критерии. Всички тествани лица са градски жители, което в някои проучвания е също фактор, асоцииран с по-висока честота на ГД. Образователното ниво, хранителният и двигателен режим на бременните жени, обсъждани в други публикации тук не са анализирани.

## Извод

В заключение, прилагането на новите диагностични препоръки на IADPSG дава значително по-висока честота на ГД, в сравнение с досега използваните критерии на ADA и СЗО. Чрез идентифицирането на по-голям брой жени с въглехидратни нару-

шения, промяна в диетата и начина им на живот и чрез осъществяването на по-стриктен контрол от проследяващите ги медицински специалисти, тези критерии вероятно биха имали по-голям потенциал за превенция на ранните и късни усложненията на ГД. Предвид ограничен брой на изследваните лица и високо рисковата характеристика на скринираните жени резултатите от настоящото проучване не бива да бъдат автоматично екстраполирани към популацията на всички бременни жени у нас. Обхващането в бъдеще на по-голям брой случаи от всички региони на страната и оформянето на представителна извадка би позволило определяне на реалната заболяемост от гестационен диабет у нас и изграждане на национална стратегия за скрининг на това социално значимо заболяване.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Методични указания по захарен диабет.** Българско Дружество по Ендокринология. 2008, 52-53.
2. **Agarwal MM, GS. Dhatt, J. Punnoset.** Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria. *Diabetic Medicine*, 23, 2006, 1319-1326
3. **Agarwal MM, GS. Dhatt, J. Punnoset, G. Koster.** Gestational diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria. *Diabetic Medicine*, 2, 2005, 1731-1736.
4. **Agarwal MM, GS. Dhatt, Shah SM.** Gestational Diabetes Mellitus. Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*, 33, 2010, 2018-2020.
5. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33 (Suppl. 1), 2010, S62-S69.
6. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 23 (Suppl. 1), 2000, S77-S79.
7. **International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel.** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recom-

mendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33, 2010, 676-682

8. **Ko GTC, JCN Chan, J Woo, E Lau, VTF Yeung, C\_C Chow, CS Cockram.** The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factor. *Ann Clin Biochem* 35, 1998, 62-67.

9. **Mooy JM, PA Grootenhius, H de Vries, PJ Kostene, C Popp-Snijders, LM Bouter, RJ Heine.** Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentration measured by two oral glucose tolerance test in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 39, 1996, 298-305.

10. **Murgia C, R. Berria, L. Minerba, C. Daniele et al.** Gestational Diabetes Mellitus in Sardinia. *Diabetes Care*, 29 (7), 2006, 1713

11. **National Diabetes Data Group.** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28, 1979, 1039-1057.

12. **O'Sullivan JB, Mahan CM.** Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13, 1964, 278-285.

13. **Schmidt M, BB. Duncan, AJ. Reichelt, L. Branchtein, MC, Matos, AC. Forti et al.** Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed with a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*, 24(7), 2001, 1151-1155

14. **The HAPO Study Cooperative Research Group.** Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2008, 1991-2002.

15. **World Health Organization.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. *Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1999.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каратодорова

Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Ул. „Христо Смирненски“ 1, гр. Варна 9010 България  
e-mail: pkaratodorova@abv.bg тел: 0887609561

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Karatodorova, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „St. Marina“, 1, Hristo Smirnenski str., Varna 9010 Bulgaria  
e-mail: pkaratodorova@abv.bg  
Phone: 0887609561

## Слюнченият кортизол като биомаркер за стреса при орално-хирургично лечение

Донка Кирова<sup>1</sup>, Георги Кирилов<sup>2</sup>, Димитър Атанасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Катедра по орална хирургия, Факултет по дентална медицина, МУ, Пловдив

<sup>2</sup> Клиничен център по ендокринология, Медицински факултет, МУ, София

## Salivary Cortisol as a Stress Biomarker in Oral Surgical Treatment

Donka Kirova<sup>1</sup>, Georgi Kirilov<sup>2</sup>, Dimitar Atanassov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral surgery, Faculty of Dental medicine, Medical university, Plovdiv

<sup>2</sup> Clinical center of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical university, Sofia

### Резюме

Съвременната наука продължава своите търсения за разкриване интимните механизми на стреса и овладяване на последиците от него.

**Цел** на настоящата работа е да се проучи биохимичната и психологическа характеристика на стреса при орално-хирургични манипулации, като се изследва нивото на слюнчения кортизол и се използва скалата за самооценка на денталната тревожност - Dental Anxiety Scale /DAS/.

**Материал:** Проучването обхваща две групи случайно подбрани доброволци мъже и жени, отговарящи на включващи и изключващи критерии. Опитната група включва 54 души (21 мъже и 33 жени), на

### Abstract

The contemporary science continues to explore the intimate mechanisms of the stress and the means to control its consequences.

**Aim** of the study is to evaluate the biochemical and psychological characteristic of the stress in the oral-surgical manipulations by investigating the level of the salivary cortisol and using the scale for self-assessment of the Dental Anxiety Scale /DAS/.

**Material:** The study includes two groups of randomly selected volunteers - males and females, corresponding to the inclusion and exclusion criteria. The experimental group includes a total of 54 subjects (21 males and 30 females), at a mean age of 37,24±1,85 years, which were subject of ambulatory oral surgical

---

средна възраст  $37,24 \pm 1,85$ , подлежащи на амбулаторни орално-хирургични операции. Контролната група се състои от 59 лица (29 мъже и 30 жени) на средна възраст  $37,78 \pm 1,41$ . Доброволците са случайно подбрани по включващи и изключващи критерии.

**Метод:** Вземането на нестимулирана слюнка се осъществи по едно и също време на деня, в интервал от 10:00 до 12:00 ч, поради циркадианния ритъм на секреция на кортизола. Денталната тревожност беше оценявана по скалата на N. Corah-Dental Anxiety Scale /DAS/. Концентрацията на слюнчения кортизол беше определяна по електрохемилюминисцентен метод с използване на готови реагенти, съдържащи се в Elecsys Cortisol Reagent Kit на фирмата Roche, Швейцария.

**Резултати и обсъждане:** Установи се статистически достоверна разлика в нивото на слюнчения кортизол и изследваните клинични показатели между опитната и контролната група: кортизол  $P < 0,001$  ( $14,37 \pm 1,36$  и  $5,31 \pm 0,51$ ); систолично артериално налягане  $P < 0,01$  ( $128,78 \pm 2,71$  и  $119,94 \pm 1,81$ ); диастолично артериално налягане  $P < 0,05$  ( $84,90 \pm 1,46$  и  $80,27 \pm 1,17$ ); пулсова честота  $P < 0,01$  ( $82,53 \pm 1,98$  и  $74,65 \pm 1,27$ ). Не се намери корелация между нивото на тревожност и на слюнчения кортизол в опитната група, а се установи сигнификантност между нивото на кортизола, пулса и диастоличното кръвно налягане.

**Заключение:** Разликата в нивото на кортизола между групите е категорично доказателство за преживявания стрес и това би следвало да се има предвид, особено, при пациенти с придружаващи заболявания. Нашето проучване е първото в страната по отношение на биохимично изследване на стреса от зъболечение чрез слюнчен кортизол и дава предпоставки за прогължаване изучаването на този проблем.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** биомаркери на стрес, слюнчен кортизол, дентална тревожност, стрес при зъболечение

---

procedures. The control group consists of 59 people (29 males and 30 females) at a mean age of  $37,78 \pm 1,41$  years. The volunteers are randomly selected by inclusion and exclusion criteria.

**Methods:** The collection of unstimulated saliva was carried out at the same time of the day, in the interval between 10:00-12:00 am, because of the circadian rhythm of the cortisol secretion. The dental anxiety was assessed by the scale of N. Corah-Dental Anxiety Scale /DAS/. The concentration of the salivary cortisol was determined with a electrochemiluminescence method with Elecsys Cortisol Reagent Kit, Roche, Switzerland.

**Results and discussion:** A statistically significant difference in the level of the salivary cortisol and the studied clinical indices between the experimental and the control group was established: cortisol  $P < 0,001$  ( $14,37 \pm 1,36$  and  $5,31 \pm 0,51$ ); systolic arterial pressure  $P < 0,01$  ( $128,78 \pm 2,71$  and  $119,94 \pm 1,81$ ); diastolic arterial pressure  $P < 0,05$  ( $84,90 \pm 1,46$  and  $80,27 \pm 1,17$ ); pulse rate  $P < 0,01$  ( $82,53 \pm 1,98$  and  $74,65 \pm 1,27$ ). There was no correlation between the level of the anxiety and the salivary cortisol in the experimental group, but a significant association between the cortisol level, the pulse rate and the diastolic arterial pressure was found.

**Conclusion:** The difference in the level of the cortisol between the groups is a clear evidence of the experienced stress, and this should be kept in mind, especially in patients with accompanied diseases. Our study is the first report in the country regarding the biochemical investigation of the stress from the dental treatment by salivary cortisol and is a precondition for further studies of this problem.

---

**KEY WORDS:** stress biomarkers, salivary cortisol, dental anxiety, stress from dental treatment

---

След доказване на факта, че съдържанието на слюнката зависи от психофизиологичното състояние на индивида, много изследователи насочват внимание към нея като ценен биологичен материал за проучване в различни направления (1,2,3). Въпросът за метаболитния, физиологичен отговор на организма при стрес продължава да вълнува научната общност. За биомаркери на стрес се използват различни ензими и хормони в организма.

Като индикатор за симпатикова активност се използва ензима алфа-амилаза, отделен в слюнката (4). Напоследък в литературата се появява данни за използване и на друг маркер за психологически стрес. Това е хромогранин-А /ChGA/ (5). Той се намира в секреторните везикули на невроните и ендокринните клетки.

Както е известно, в стресовите реакции приоритетно значение има т. нар. хипоталамо-хипофизарна-надбъбречна ос /ХХНО/ (6). Отделяните катехоламини в организма се използват като обективен индекс за стрес, съответно за тревожност, като това се базира на промяната във функцията на някои органи и нивото на определени вещества в телесните течности (7,8). Нивото на катехоламини се определя в урина, плазма и слюнка (9, 10). Най-често ползвано вещество като биологичен индикатор за стрес е хормонът кортизол. За първи път слюнчен кортизол се изследва от Walker RF чрез радиоимунологично измерване (11). Той установява, че промяна в нивото на плазмения кортизол води до бърза промяна на хормона в слюнката. Нивото му в нея не се влияе от общото количество слюнка. В слюнката той е в несвързано състояние и неговото ниво е в съответствие с това на свободния кортизол в плазмата. Сравнително проучване на реакция при ментален стрес правят Вакке М и савт.(12), изследвайки реакцията на гъвкательните мускули, слюнчен кортизол и количеството слюнка на две групи здрави жени. Менталният стрес води до повишаване нивото на слюнчения

кортизол, количеството на слюнката и степента на активност на челюстните мускули-елеватори.

Слюнченият кортизол намира място и като биомаркер на стрес от дентално лечение. Денталните процедури са неприятно преживяване за много хора. Някои от тях предизвикват висока тревожност, дори фобия и стават причина за отказ от полагане на дентални грижи (13,14).

Цел на настоящата работа е да се проучи нивото на тревожност при орално-хирургични манипулации, като се изследва нивото на слюнчен кортизол и се използва скалата за самооценка на денталната тревожност -Dental Anxiety Scale /DAS/.

## МАТЕРИАЛ

Изследване на слюнчен кортизол при две групи доброволци – опитна (n=59) и контролна (n=54).

В групите са включени пълнолетни мъже и жени, от които е взета нестимулирана слюнка. Средната възраст на опитната група е  $37,24 \pm 1,85$  години, а на контролната –  $37,78 \pm 1,41$  години. Те са подбрани случайно по включващи и изключващи критерии:

### ВКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

1. Клинично здрави лица на възраст от 18 до 70 години.
2. Липса на изразени възпалителни заболявания в устната кухина и кървене от гингивата.
3. Наличие на информирано писмено съгласие

### ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

1. Прекаран инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт.
2. Бременност.
3. Прием на контрацептиви или медикаменти, повлияващи менструалния цикъл и менопаузата при жените.
4. Прием на лекарства, действащи на сърдечносъдовата система.

---

5. Пациенти, лекувани с кортикостероиди през последните два месеца.

Опитната група включваше пациенти (n=54), подлежащи на орално-хирургични амбулаторни операции като зъбни екстракции, одонтоектомия на мъдреци, екскizia на мекотъканни доброкачествени образувания. Контролната група (n=59) включваше доброволци, които в момента не се намират в хирургичен кабинет и не подлежат на каквато и да е дентална манипулация.

## МЕТОДИ

Вземането на нестимулирана слюнка се осъществи по едно и също време на деня, в интервала 10-12 часа преди обяд, поради циркадианния ритъм на отделяне на кортизола в организма. За целта бе изготвена анкетна карта за участниците от двете групи в проучването, съдържаща данни за пол, възраст, диагноза, лечение, данни за пулс и кръвно налягане при двукратно измерване, както и резултати от двете проби измерен слюнчен кортизол. Всеки от доброволците подписа информирано съгласие за вземането на слюнка, както и декларация за клинично здраве.

За проучване на денталната тревожност се използва скалата на N.Corah-Dental Anxiety Scale /DAS/. Тя съдържа четири въпроса с възможни пет отговора, които се оценяват от една до пет точки. Сума до 8 точки се окачествява като липса на дентална тревожност, от 9 до 12 като умерена, 13-14 силна и над 15 много силна дентална тревожност, граничеща с фобия. Максималният брой точки е 20. Вземането на слюнка се извърши в специални пластмасови епруветки, наречени саливети (Sarstedt AG & Co). Те съдържат памучен там-

пон, който се поставя в устата за 2-3 минути, докато се напои добре. От всеки добровolec се взеха по две проби през 15 минути като се измери пулс и артериално кръвно налягане, също двукратно, преди поставяне на тампона в устата. При пациентите, подлежащи на орална хирургия, тези манипулации се осъществиха непосредствено преди поставяне на местна анестезия, а при тези от контролната група на техните работни места. Във времето между двете вземания участниците попълниха информирано съгласие и тест за дентална тревожност. Саливетите с взетата слюнка се съхраниха при  $-20^{\circ}\text{C}$  във фризер до момента на лабораторното изследване. Определянето на кортизола в слюнка се извърши по високочувствителен и специфичен електрохемилюминисцентен анализ (ECLIA) с използване на готови реагенти съдържащи се в Elecsys Cortisol Reagent Kit на фирмата Roche, Швейцария.\*

За статистическата обработка на данните и графичното представяне на резултатите са използвани параметрични методи (вариационен и алтернативен анализ, t-критерий на Student, корелационен анализ-коэффициент на Pearson), непараметрични методи (критерий  $\chi^2$ , коэффициент на корелация на Spearman) и графичен анализ чрез статистическия програмен продукт SPSS v.17.0 и Microsoft Excel'2003.

---

\* Изследването се извърши в лабораторията на Клиничен център по ендокринология и геронтология на Медицински университет София.

За урoвен на значимост на нулевата хипотеза бе възприет  $P < 0,05$ . Критичната област за посочените стойности на  $P$  е двустранна.

## РЕЗУЛТАТИ

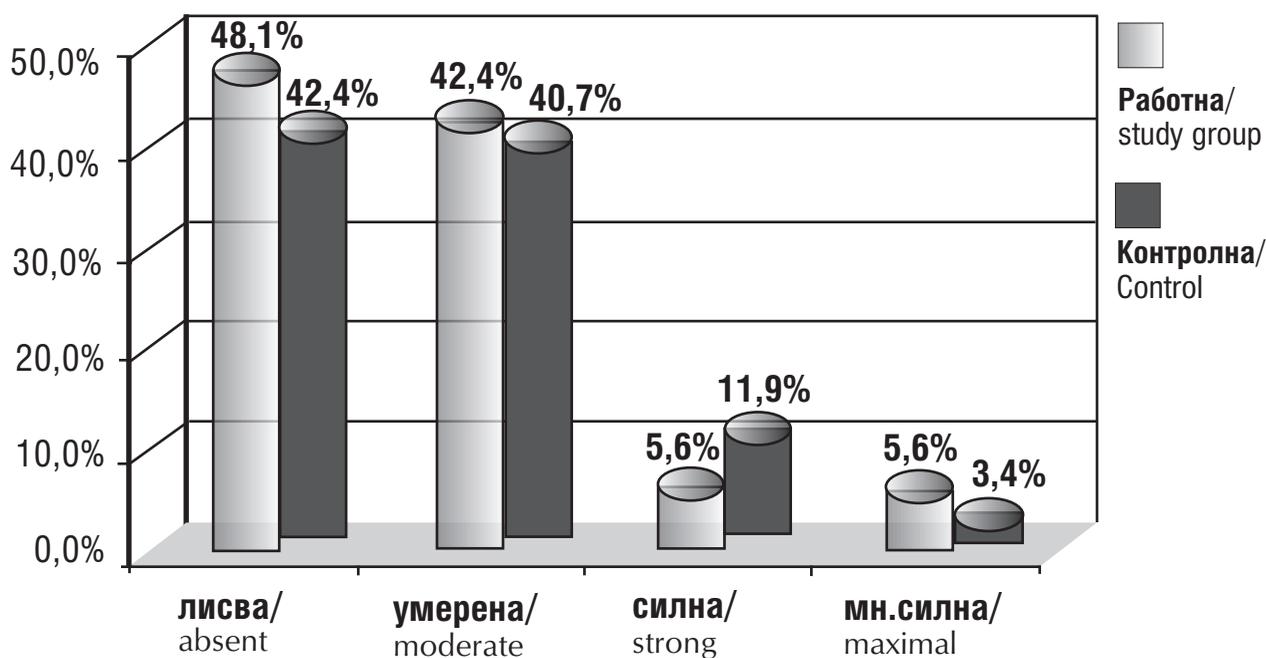
Таблица №1 показва данните, от които се вижда, че по всички клинични показатели, а именно, пулс, артериално кръвно налягане (систолично и диастолично) и кортизол се установява статистически значима разлика между опитната и контролната група.

**Таблица 1.** Съпоставка на изследваните лабораторни клинични показатели при работната и контролна група.

**Table 1.** Comparison of clinical characteristics between the controls and studied group

Клиничен показател/Clinical indicator	Група/ Group	n	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	t	P
Арт. кр. налягане – систолично/ Systolic blood pressure	Контролна/ Control	59	119,94±1,81	2,71	<b>0,008</b>
	Опитна/Studied	54	128,78±2,71		
Арт. кр. налягане – диастолично/ Diastolic blood pressure	Контролна/ Control	59	80,27±1,17	2,49	<b>0,014</b>
	Опитна/Studied	54	84,90±1,46		
Пулсова честота/ Heart rate	Контролна/ Control	59	74,65±1,27	3,35	<b>0,001</b>
	Опитна/Studied	54	82,53±1,98		
Кортизол (nmol/l) Cortisol	Контролна/ Control	59	5,31±0,51	6,21	<b>&lt;0,0001</b>
	Опитна/Studied	54	14,37±1,36		

Средното ниво на слюнчения кортизол бе 14,62±1,37 nmol за опитната група и 5,31±0,51 nmol за контролната, а средното ниво на тревожност в точки по DAS-скалата бе 8,61±0,50 за опитната група и 8,97±0,42 за контролната. Последните стойности показват липса на сигнификантна разлика по този показател между групите.



**Фигура 1.** Разпределение на видовете тревожност в контролната и работната група.  
**Figure 1.** Distribution of different types of anxiety in the control and studied group

От Фигура 1 се вижда разпределението по степен на тревожност в опитната и контролната група ( $\chi^2=1,79$ ,  $df=3$ ,  $P>0,05$ ). Проследяването на промените в клиничните показатели в двете групи по отделно показва различни резултати. В контролната група не се установява връзка между нивото на кортизола и останали-

те показатели-пулсова честота, артериално кръвно налягане (систолично и диастолично) и тревожност (Табл. №2), а се установява статистически значима връзка на тревожността с пулса и диастоличното артериално налягане (Табл. №3).

**Таблица 2.** Корелация между изследваните показатели и нивото на кортизол в контролната група (n=59)

**Table 2.** Correlation between the clinical indicators and cortisol levels in the control group (n=59)

Показатели/Parameters	Ниво на кортизола Cortisol level	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,250	0,056
Артериално налягане-С/Diastolic blood pressure- C	0,056	0,674
Артериално налягане-Д/ Diastolic blood pressure-D	0,108	0,414
Тревожност/Anxiety	0,116	0,380

Таблица 3. Корелация между изследваните показатели и нивото на тревожност в контролната група (n=59).

Table 3. Correlation between the clinical indicators and the degree of anxiety in the control group (n=59)

Показатели/ Parameters	Ниво на тревожност Degree of anxiety	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,400	<b>0,002</b>
Артериално налягане-С/Systolic blood pressure	0,228	0,083
Артериално налягане-Д/ Diastolic blood pressure	0,344	<b>0,008</b>
Кортизол/Cortisol	0,116	0,380

Пулсовата честота се оказва в сигнификантна зависимост от систоличното и диастолично артериално налягане и тревожността (Табл. 4). Установява се корелация на систоличното артериално налягане

с пулса и диастоличното артериално налягане (Табл. 5), а на последното с пулса, тревожността и систоличното артериално кръвно налягане (Табл. 6).

Таблица 4. Корелация между пулса и изследваните показатели в контролната група (n=59).

Table 4. Correlation between the the heart rate and studied indicators in the control group (n=59)

Показатели/Parameters	Пулсова честота Heart rate	
	r	P
Кортизол/Cortisol	0,250	<b>0,056</b>
Артериално налягане-С/Systolic blood pressure	0,324	0,012
Артериално налягане-Д/Diastolic blood pressure	0,412	<b>0,001</b>
Тревожност/Anxiety	0,400	0,002

Таблица 5. Корелация между систоличното артериално налягане и изследваните показатели в контролната група (n=59).

Table 5. Correlation between the systolic blood pressure and studied indicators in the control group (n=59)

Показатели/Parameters	Артериално налягане-С Systolic blood pressure	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,324	<b>0,012</b>
Кортизол/Cortisol	0,056	0,074
Артериално налягане-Д/ Diastolic blood pressure	0,773	<b>0,001</b>
Тревожност/Anxiety	0,228	0,083

**Таблица 6.** Корелация между диастоличното артериално налягане и изследваните показатели в контролната група (n=59).

**Table 6.** Correlation between the diastolic blood pressure and studied indicators in the control group (n=59)

Показатели/ Parameters	Артериално налягане-Д Diastolic blood pressure	
	r	P
Пулсова честота/ <i>Heart rate</i>	0,412	<b>0,001</b>
Артериално налягане-С/ <i>Systolic blood pressure</i>	0,773	<b>0,0001</b>
Кортизол/ <i>Cortisol</i>	0,108	0,414
Тревожност/ <i>Anxiety</i>	0,344	<b>0,008</b>

В опитната група, за разлика от контролната, се установява статистически значима връзка между нивото на кортизола, пулса и диастоличното артериално налягане (Табл. №7) и липса на корелация между тревожността и останалите показатели (Табл. №8).

Пулсовата честота се оказва в ста-

тистически значима връзка с кортизола (Табл. 9), а систоличното артериално налягане с диастоличното (Табл. 10). Установи се също сигнификантна корелация между клиничните показатели диастолично налягане кортизол и систолично артериално налягане (Табл. 11):

**Таблица 7.** Корелация между изследваните показатели в нивото на кортизол в опитната група (n=54).

**Table 7.** Correlation between the clinical indicators and the cortisol levels in the studied group (n=54)

Показатели/Parameters	Ниво на кортизол Cortisol level	
	r	P
Пулсова честота/ <i>Heart rate</i>	0,391	<b>0,003</b>
Артериално налягане-С/ <i>Systolic blood pressure</i>	0,119	0,393
Артериално налягане-Д/ <i>Diastolic blood pressure</i>	0,304	<b>0,026</b>
Тревожност/ <i>Anxiety</i>	0,074	0,594

Таблица 8. Корелация между изследваните показатели в нивото на тревожност в опитната група (n=54).

Table 8. Correlation between the clinical indicators and the degree of anxiety in the studied group (n=54)

Показатели/Parameters	Ниво на тревожност Degree of anxiety	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,077	0,582
Артериално налягане-С/Systolic blood pressure	0,175	0,204
Артериално налягане-Д/Dyastolic blood pressure	0,110	0,428
Кортизол/Cortisol	0,074	0,594

Таблица 9. Корелация между пулсовата честота в изследваните показатели в опитната група (n=54).

Table 9. Correlation between the heart rate and clinical indicators in the studied group (n=54)

Показатели/Parameters	Пулсова честота Heart rate	
	r	P
Кортизол/Cortisol	0,391	<b>0,003</b>
Кръвно налягане-С/Systolic blood pressure	0,0001	0,997
Кръвно налягане-Д/Dyastolic blood pressure	0,180	0,193
Тревожност/Anxiety	0,077	0,582

Таблица 10. Корелация между систолично артериално налягане и изследваните показатели в опитната група (n=54).

Table 10. Correlation between systolic blood pressure and clinical indicators in the studied group (n=54)

Показатели/Parameters	Артериално налягане-С Systolic blood pressure	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,0001	0,997
Кортизол/Cortisol	0,119	0,393
Артериално налягане-Д/Dyastolic blood pressure	0,719	<b>0,0001</b>
Тревожност/Anxiety	0,175	0,204

**Таблица 11.** Корелация между диастоличното артериално налягане и изследваните показатели в опитната група (n=54).

**Table 11.** Correlation between the diastolic blood pressure and clinical parameters in the studied group ( n=54)

Показатели/Parameters	Артериално налягане-Д Diastolic blood pressure	
	r	P
Пулсова честота/Heart rate	0,180	0,193
Артериално налягане-С/Systolic blood pressure	0,719	<b>0,001</b>
Кортизол/Cortisol	0,304	<b>0,026</b>
Тревожност/Anxiety	0,110	0,428

## ОБСЪЖДАНЕ

Обсъждането на резултатите се прави в контекста на биологичния и психологичния аспект на стреса от дентално лечение, в частност от хирургично лечение. Очакванията за статистически значима разлика в клиничните и лабораторни показатели между контролната и опитната група се оправдаха. Очевидно, орално-хирургичните манипулации под местна анестезия са сериозно изпитание за пациентите. Това се доказва и от значителната разлика в средното ниво на слюнчения кортизол (Табл. №1), който е доказателство за активирането на ХХНО и се явява основен биомаркер на стреса. Този факт се потвърждава от изследване на Hill и Walker (15) за предоперативното повишаване на слюнчен кортизол като резултат от физиологически и психологически стрес. В съображение, може да се приеме значението на типа личност, екставерт или интраверт, върху което е проучването на Подколзин и съавт (16). Конкретни данни с други автори е трудно да се съпоставят поради обстоятелството, че се прилагат мерни единици различни от използваните

в това проучване (nmol/l). Повечето автори не споменават часа на изследването, а той е от значение поради циркадианния ритъм на секреция на кортизола. В настоящото изследване не установихме статистически значима зависимост между нивото на слюнчен кортизол и средното ниво в точки на тревожност по DAS в групите. Това, най-вероятно, произтича от факта, че намереното средно ниво на тревожност в контролната ( $8,97 \pm 0,40$ ) и опитната ( $8,61 \pm 0,50$ ) група е в стойности, при които се отчита липса на дентална тревожност, т.е. по-малко от 9 точки по DAS. Авторите, които регистрират зависимост между тези два показателя изследват пациенти с предварително установено високо ниво на тревожност, което по тази скала означава от 13 до 20 точки (17). За разлика от контролната група, където не се установява връзка между кортизола и клиничните показатели пулс и кръвно налягане (систолично и диастолично), в опитната група завишаването на кортизоловото ниво дава отражение върху пулсовата честота ( $P < 0,01$ ) и диастоличното арте-

риално налягане ( $P < 0,05$ ) (Табл.№7). Независимо от завишените стойности, обаче, те остават в рамките на нормалните референтни нива. В потвърждение на това са и резултатите от изследванията на Brand HS и Abraham- Inrij L (18) за сърдечно-съдови промени преди хирургична интервенция. Вероятно, не така би стоял въпросът при пациенти, които имат такива придружаващи заболявания и това би трябвало да се има предвид, когато им се извършват орално-хирургични манипулации.

Психологическото проучване на тревожността от зъболечение със скалата за самооценка DAS показва, че в двете изследвани групи са попаднали хора, които в по-голямата си част не изпитват гентална тревожност или се отнасят към умерено тревожните. В опитната група това се вижда от липсата на значима разлика между тревожността и хемодинамичните показатели (Табл.8). За разлика от нея, в контролната група се установява статистически значима зависимост между тревожността и пулса ( $P < 0,01$ ), тревожността и диастоличното артериално налягане ( $P < 0,01$ ) (Табл.3). Това, вероятно, може да бъде обяснено с малко по-високото средно ниво точки по DAS от опитната група и промененото емоционално състояние на някои от необичайната манипулация на работното място. От своя страна пулсовата честота, систоличното и диастоличното артериално кръвно налягане са сигнификантно свързани помежду си както в контролната, така и в работната група (Табл. 3), което е убедителен факт за преживяван стрес. Намереният дисонанс между тревожността и нивото на слюнчения кортизол в опитната група съвпада с намереното от Burthen B Russ и Salmon (по 19), които намират, че хората с по-малка тревожност демонстрират по-висок кортизол при хирургични манипулации. Според Brand (13) слюнченият кортизол не корелира със средното ниво точки по DAS, тъй като генталната тревожност има по-гъл-

готраен ефект от кортизоловия метаболитизъм. Според нас, при тези пациенти предстоящата хирургичната манипулация се преживява като необходим еустрес, т. е. тази скала отразява по принцип вече оформената във времето тревожност от зъболечение, която не се влияе от моментното събитие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повишеното ниво на слюнчен кортизол в опитната група е в сигнификантна връзка с промените на пулса ( $P < 0,01$ ) и диастолично артериално кръвно налягане ( $P < 0,05$ ), но не корелира с нивото на тревожност ( $P > 0,05$ ). В контролната група се установи статистически значима зависимост между генталната тревожност, пулса ( $P < 0,01$ ) и диастоличното артериално налягане ( $P < 0,01$ ). Също така, в нея се намери сигнификантна връзка между трите хемодинамични показатели: пулс-систолично артериално налягане ( $P < 0,05$ ) и пулс-диастоличното артериално налягане ( $P < 0,01$ ); систолично-диастолично артериално кръвно налягане ( $P < 0,001$ ). Липсата на разлика в средната оценка на тревожността в точки между опитната и контролната група показва, че попълването на подобен тест не повишава нивото на тревожност преди манипулация. Разликата в нивото на кортизола между групите е категорично доказателство за преживявания стрес и това би следвало да се има предвид, особено, при пациенти с придружаващи заболявания. Изследването на слюнчен кортизол е лесен, достъпен и неинвазивен метод за доказване физиологичните и биохимични промени в организма при стрес. Това проучване е първото за страната по отношение на биохимично изследване на стреса от зъболечение чрез слюнчен кортизол и дава предпоставки за продължаване изучаването на този проблем.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Yaneva M, Kirilov G, Zacharieva S. Midnight salivary cortisol, measured by highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay, for the diagnosis of cushing's syndrome. *Central European Journal of Medicine* 2009; (1): 59-64
2. Dekker MJHJ, Koper JW, Van Aken MO, PolsHAP, Hofman A, De Jong FH, Kirschbaum C, Wittemat JCM, Lamberts SWJ, Tiemeier H. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(10):3741-3747.
3. Izawa S, Sugaya N, Ogawa N, Nagano Y, Nakano M, Nakase E, Shirotaki K, Yamada KC, Machida K, Kodama M, Nomura S. Episodic stress associated with writing a graduation thesis and free cortisol secretion after awakening. *International Journal of Psychophysiology* 2007;64(2):141-145.
4. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch of Oral Biol* 2004; 49(12): 963-8.
5. Kanamaru Y, Kikukawa A, Shimamura K. Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress* 2006; 9(3): 127-31.
6. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation Between Reactivity of the Hypothalamus- Pituitary- Adrenal Axis and the Sympathetic-Adrenal- Medullary System to Repeated Psychosocial Stress. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 450-460.
7. Ahmed N, de la Torre B, Wahlgren NG. Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(3): 206-13.
8. Gruenewald TL, Kemeny Me, Aziz N. Subjective social status moderates cortisol responses to social threat. *Brain Behav Immun* 2006; 20(4): 410-9.
9. Van Aken MO, Romijn JA, Miltenburg JA, Lentjes E. Automated Measurement of Salivary Cortisol. *Clinical Chemistry* 2003; 49(8):1408-9.
10. Eller NH, Netterstrom B, Hansen AM. Psychological factors at home and work and levels of salivary cortisol. *Biological Psychology* 2006; 73(3): 280-287.
11. Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF. Adrenal status assessed by direct immunoassay of cortisol in whole saliva or parotid fluid. *Clin Chem* 1978; 1460(24)
12. Bakke M, Tuxen A, Thomsen CE, Bardow A, Alkjaer T, Jensen BR. Salivary cortisol level, salivary flow rate, and masticatory muscle activity in response to acute mental stress: a comparison between aged and young women. *Gerontology* 2004; 50(6): 383-92.
13. Liao FL, Kok SH, Lee JJ, Kio RCh, Hwang ChR, Yang PJ, Lin Chp, Kuo YSh, Chang HH. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol and Endodontology*. 2008;105(1):16-26.
14. Goumans C, Veerkamp JS, Aartman IH. Dental anxiety and behavioural problems: what is their influence on the treatment plan? *Eur J Paediatr dent* 2004; 5(1):15-8.
15. Hill CM, Walker RV. Salivary cortisol determinations and self-rating scales in the assessment of stress in patients undergoing the extraction of wisdom teeth. *Br Den J* 2001; 191(9): 513-5.
16. Подколызин А, Г. Большаков, Д. Шаныгина. Выделение кортизола со слюной у больных артериальной гипертензией при стоматологическом стрессе: индивидуальные особенности. *Российский биомедицинский журнал* 2001; 2(41): 209-11.
17. Kvale G, Berg E, Raadal M. The ability of Corah's Dental Anxiety Scale and Spielberger's State Anxiety Inventory to distinguish between fearful and regular Norwegian dental patient. *Acta Odont Scandinavica* 1998; 56(2): 105-9.
18. Brand HS, Abraham-Inpij L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur J Oral Sci* 1996; 104(3): 245-52.
19. Garip H, Abali O, Goker K, Gokturk U, Garip Y. Anxiety and extraction of third molars in Turkish patient. *Br J Maxillofac Surg* 2004; 42(6): 551-4.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Донка Кирова  
Катедра по орална хирургия,  
Факултет по дентална медицина,  
Медицински университет  
Бул. „Хр. Ботев“ №3, 4000 Пловдив

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Donka Kirova, MD

Department of Oral surgery, Faculty of Dental  
medicine, Medical university, Plovdiv  
Bul. Hristo Botev 3, 4000 Plovdiv

## Генетичен скрининг за мутации на AIP гена при млади пациенти със спорадични и фамилни макроаденоми на хипофизата

М. Янева<sup>1</sup>, А. Еленкова<sup>1</sup>, А. Daly<sup>2</sup>, М. Tichomirowa<sup>2</sup>, V. Bours<sup>2</sup>, Г. Кирилов<sup>1</sup>, И. Атанасова<sup>1</sup>, М. Маринов<sup>3</sup>, А. Beckers<sup>2</sup> и С. Захариева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиничен център по Ендокринология, Медицински Университет, София

<sup>2</sup>Клиника по Ендокринология, Университетски болничен център, Лиеж, Белгия

<sup>3</sup>Клиника по неврохирургия, УБ „Св. Ив. Рилски“, Медицински Университет, София

## Genetic Screening for AIP Mutations in Young Patients with Sporadic and Familial Pituitary Macroadenomas

M. Yaneva<sup>1</sup>, A. Elenkova<sup>1</sup>, A. Daly<sup>2</sup>, M. Tichomirowa<sup>2</sup>, V. Bours<sup>2</sup>, G. Kirilov<sup>1</sup>, I. Atanasova<sup>1</sup>, M. Marinov<sup>3</sup>, A. Beckers<sup>2</sup> and S. Zacharieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, CHU de Liège, University of Liège, Belgium

<sup>3</sup>Clinic of Neurosurgery, St. I. Rilsky University Hospital, Medical University, Sofia

### Резюме

Патофизиологичните механизми на отключване на туморогенеза при пациенти с хипофизни аденоми все още остават ненапълно изяснени. Все повече проучвания демонстрират ролята на мутации в гена AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*) като предразполагащ фактор за развитието на хипофизен аденом при фамилни аденоми и по-рядко при спорадични случаи.

### Abstract

The pathophysiological mechanisms of triggering the process of tumorigenesis in patients with pituitary adenomas remain not clearly elucidated. A rising number of studies demonstrate the role of mutations in the AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*) gene as predisposing factor for the development of pituitary adenoma in familial adenomas or less often in sporadic tumors.

---

**Целта** на нашето проучване бе да се изследва честотата на мутациите на *AIP* гена при млади пациенти с хипофизни макроаденоми и при пациенти с фамилен хипофизен тумор. Генетичен анализ бе проведен при общо 50 лица – 46 пациента (24 жени, 22 мъже) и 4 лица, родственици на пациент, положителен за мутация на *AIP* гена. Средна възраст на диагностициране на заболяването бе 23,46 г. Сред изследваните лица 20 бяха с пролактином, 18 – със соматотропином, 3 – със соматолактотропиноми и 5 – с хипофизни инциденталомии.

Честотата на мутациите на *AIP* гена сред общата група на изследвани пациенти бе 8,7 % (4/46). Сред групата на пациенти с привидно спорадични форми на хипофизни аденоми тя бе 9,52 % (4/42). Описани бяха следните мутации: pArg56Cys ex2; p.Glu82fs ex2; p.Arg16His ex1; F269F. При четирима от изследваните пациенти макроаденомите бяха в рамките на фамилни изолирани хипофизни аденоми (ФИХА) от хетерогенен тип. Всички изследвани пациенти от семействата с ФИХА бяха негативни за мутации на *AIP* гена (0 % честота на *AIP* мутацията при ФИХА).

**В заключение**, настоящото проучване показва сравнително ниска честота на мутации на *AIP* гена сред млади пациенти със спорадични макроаденоми и фамилни форми на хипофизни аденоми.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** генетичен скрининг, *AIP* мутации, хипофизни аденоми

---

The aim of our study was to assess the prevalence of *AIP* mutations in young patients with pituitary macroadenomas and in patients with familial pituitary adenomas.

A total of 50 subjects – 46 patients (24 women, 22 men) and 4 relatives of patients, carrier of *AIP* mutation, underwent genetic analysis. The mean age at diagnosis of the disease was 23,46. Twenty patients had prolactinoma, 18 – somatotropinoma, 3 – somatolactotropinoma and 5 patients were with pituitary incidentaloma.

The prevalence of *AIP* mutations in the studied patients was 8,7% (4/46). The prevalence in the group of apparently sporadic pituitary adenomas was estimated at 9,52% (4/42). The following mutations were described: pArg56Cys ex2; p.Glu82fs ex2; p.Arg16His ex1; F269F. Four patients had familial isolated pituitary adenomas (FIPA) of heterogeneous type. All studied patients from FIPA families were negative for *AIP* mutations (0% prevalence of *AIP* mutation).

**In conclusion**, the present study demonstrates the relatively low prevalence of *AIP* mutations in young patients with sporadic macroadenomas and familial pituitary adenomas.

---

**KEY WORDS:** genetic screening, *AIP* mutations, pituitary adenomas

---

Хипофизните тумори са сравнително често заболяване. Смята се, че те представляват 10-15 % от интракраниалните тумори интраоперативно; според други проучвания те са 6-23 % от интракраниалните тумори при аутопсия. Daly и сътр. съобщават за сравнително висока честота – 1:1000 клинично изявен хипофизен тумор/ население (3). Клиничното характеризане на хипофизните аденоми позволява класифицирането им от една страна като спорадични и фамилни, от друга като изолирани или в рамките на ендокринни политуморни синдроми. Фамилните хипофизни аденоми са рядкост. Те са едва 3 до 5 % от всички хипофизни аденоми (4). Фамилните аденоми могат да съществуват изолирано (без да са в комбинация с друга ендокринна патология). Пример за това е наскоро описаната нова клинична единица **фамилни изолирани хипофизни аденоми (ФИХА)** /дефинирана като наличие на 2 или повече хипофизни тумора в семейство/ (4). Фамилните аденоми могат да се изявят и в рамките на съчетан ендокринен политуморен синдром, както е в случаите на множествената ендокринна неоплазия тип 1 (МЕН 1), тип 4 (МЕН 4) и комплекса на Carney.

Интимните механизми на туморогенеза при хипофизните тумори все още не са напълно разкрити. Множество гени са били изследвани в търсене на потенциални кандидати за причинители на хипофизните аденоми. Само 4 от тях са били доказани: мутации на гена *men1* при МЕН 1, на гена *CDKN1B* при МЕН 4, на гена *PRKAR1A* при комплекса на Carney и на гена *AIP* в малка част от случаите на ФИХА и в близо половината от семействата с ФИХА, хомогенни по отношение на акромегалния фенотип (наричани до скоро фамилни изолирани соматотропиноми (ФИС)). Тези генни мутации не се откриват или се откриват много рядко в случаите на спорадични аденоми.

През 2006 г. Vierimaa и сътр. установяват, че герминативни мутации в *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*) гена

са свързани с предиспозиция за развитие на хипофизен аденом (13). Генът, кодиращ *AIP* се намира в 11 хромозома (11q13.3) До сега са описани множество мутации в *AIP* гена, които се срещат както при пациенти с фамилни, така и при спорадични хипофизни аденоми (6,7,8,10,11,14). Мутации за *AIP* гена се установяват предимно при пациенти със соматотропиноми, пролактиноми, несекретиращи хипофизни аденоми и изключително рядко при лица с болест на Кушинг (описани са само няколко случая) (6). Все още неизяснен остава точния биологичен смисъл на мутацията на *AIP* гена., т.е. не е изяснено как мутацията в *AIP* гена води до задвижване на процеса на туморогенеза.

**Целта** на нашето проучване бе да се изследва честотата на мутациите на *AIP* гена при пациенти с хипофизни тумори. Предвид литературните данни, че вероятността за установяване на тези мутации са по-големи при млади пациенти с макроаденоми ние решихме да фокусираме вниманието си именно върху тази прицелна група. В настоящата статия представяме резултатите от това проспективно проучване, осъществено в сътрудничество с Университетски болничен център, Лиеж, Белгия.

## Пациенти и методи

В периода м. ноември 2007 – м. април 2010 бяха изследвани общо 46 болни с хипофизни аденоми и 4 лица, родственици на пациент, положителен за мутация на *AIP* гена. Критериите за провеждане на генетичен скрининг при пациентите с хипофизни тумори бяха следните:

1. Пациенти с макроаденоми (аденоми над 1 см) + млада възраст на изява на заболяването (под 30 г.)
2. Фамилна анамнеза за хипофизен тумор.

Изследваните пациенти бяха хоспитализирани в Клиниката по хипоталамо-хипофизни и надбъбречни заболявания на УСБА-

ЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Всички пълнолетни участници в проучването и родителите на непълнолетните лица подписаха информирано съгласие преди включването им в проспективното проучване. При всички пациенти е проведен необходимия хормонален набор от изследвания за установяване на евентуална налична секреция на хипофизния аденотропин. На участниците в проучването бяха взети проби от 20 мл цяла кръв, съхранявани на  $-18^{\circ}\text{C}$  и транспортирани с куриерска служба. Генетичният анализ върху ДНК, екстрахирана от левкоцити в периферна кръв беше извършен в Лабораторията по генетика на Университетски болничен център, Лиеж, Белгия.

## Резултати

Генетичен анализ бе проведен при общо **50** лица – **46** пациента и **4** лица, родственици на пациент, положителен за мутация на *AIP* гена. От изследваните болни **24** бяха жени, **22** мъже. Средна възраст на диагностициране на заболяването бе **23,46** г. (минимална **10** г., максимална **43** г.). Сред изследваните лица **20** бяха с пролактином, **18** – със соматотропином (**16** с акромегалия и **2** с гигантизъм), **3** – със соматолактотропиноми и **5** – с хипофизни инциденталомии. **45** от изследваните лица бяха с макроаденоми, **1** – с **2** микроаденома. Шестнадесет от макроаденомите бяха с инвазивен характер.

От **46** изследвани лица **4 (8,7%)** бяха позитивни за различни мутации на *AIP* гена. Всички те са със спорадични форми на хипофизни тумори.

Описани бяха следните мутации:

- pArg56Cys ex2 – при пациент с инвазивен макропролактином;
- p.Glu82fs ex2 – при пациент с гигантоакромегалия; инвазивен соматопрولاктином;
- p.Arg16His ex1 – при пациент с инвазивен макропролактином;
- F269F – при пациент с инвазивен макропролактином.

Две от мутациите (pArg56Cys ex2 и p.Arg16His ex1) се описват за първи път в световната литература. При пациент с мутация p.Glu82fs ex2 (с гигантоакромегалия) бяха изследвани и живите близки роднини – баща, брат, леля и баба по майчина линия. При тях мутация на гена не се установява, следователно мутацията най-вероятно е възникнала *de novo*.

При четирима от изследваните пациенти макроаденомите са били в рамките на фамилен изолиран хипофизен аденотропин (ФИХА). При всички ФИХА са от хетерогенен тип (аденоми с различен тип секреция):

- 1 жена с акромегалия, майка с пролактином
- 1 жена с акромегалия, първа братовчедка с пролактином
- 1 мъж с акромегалия, дъщеря с хипофизен инциденталом
- 1 жена с пролактином, сестра с хипофизен инциденталом.

Всички изследвани пациенти от семействата с ФИХА са негативни за мутации на *AIP* гена (**0 %** честота на *AIP* мутацията при ФИХА).

## Обсъждане

Представяме резултатите от първото проспективно проучване в България, целящо извършване на генетичен скрининг за герминативни мутации на *AIP* гена сред млади пациенти със спорадични или фамилен макроаденотропин. След детайлен генетичен анализ успяхме да идентифицираме четирима пациенти позитивни за *AIP* мутации **/8,7%/**. Всички те са привидно спорадични форми. При двамата от пациентите мутациите не са описани до сега в световната литература.

Както вече беше споменато, връзката на мутациите в *AIP* гена и потенциалната им роля в процеса на туморогеназа на хипофизните тумори е разкрита едва през **2006** г. от Vierima и сътр. (**13**). От тогава до сега са проведени сравнително малко на брой проучвания в тази област. В тях се

потвърждава ниската честота на мутациите на *AIP* гена сред пациенти с хипофизни тумори. Според различните екипи тя варира между 0-16 %. Така напр. Barlier и сътр. не откриват герминативни мутации в *AIP* гена сред популация от 107 пациенти със спорадични тумори (1). В това проучване са изследвани пациенти без органичения по отношение на възраст и размера на тумора, т.е. изследвани са и възрастни пациенти с микроаденоми. Сходни са резултатите и на други екипи (9, 14). Ниска честота на мутациите на *AIP* гена се съобщава и в едно от най-мощните проучвания, обхващащо 460 неселекционирани пациенти с хипофизни тумори – откритите мутации са 9 (1,95%) (7). Изхождайки от предварителните данни, че *AIP* мутациите са по-чести сред младите пациенти с макроаденоми (12), Tichomirova и сътр. изследват 165 млади лица (с изъва на болестта под 30 години) със спорадични макроаденоми. Установената честота на промени в *AIP* гена е 16,4 %, като 11 % от тези мутации се смятат за патогенни (12). При фокусиране на вниманието само върху пациентите, изявили заболяването преди 18 г. възраст, честотата на тази мутация нараства на 25%. Нашите резултати показват честота на *AIP* мутации от 8,7 % сред общата група /фамилни и спорадични аденоми/. Ако се изчисли честотата на мутацията само сред спорадичните случаи (42/46) то тя ще бъде 9,52 %, сходна с тази на екипа на Тихомирова и сътр.

В настоящото проучване всички пациенти, носители на *AIP* мутацията са мъже. Тази предиспозиция на мъжкия пол се потвърждава и от други автори (70%, 44 М/19 F) (2,6).

Анализ на литературните данни показва, че хипофизните тумори на пациентите, носители на *AIP* мутацията, най-често секретират растежен хормон (2,4-6). Това важи както за спорадичните, така и за фамилните форми. Втори по-честота са пролактиномите. Много по-рядки (единични описани случаи в литературата) са АКТХ и

ТСХ секретиралите аденоми или несекретиралите хипофизни аденоми (инцигенталому). В нашето проучване честотата на пациентите с пролактиноми, носители на мутации на *AIP* гена, е висока (3 от 4). Само един от пациентите е със смесена секреция на пролактин и растежен хормон. Изследваните болни са твърде малко, за да направим категорично заключение, относно типа на секреция на хипофизния тумор при *AIP* позитивните пациенти в българската популация, но показват известни тенденции. Допълнителни изследвания ще разкрият дали се касае за особеност на българската популация или резултатите се дължат на малкия брой изследвани лица.

В настоящето проучване са описани четирима пациенти с ФИХА. Всички те са от хетерогенен тип (различен тип на секреция на хипофизните тумори при отделните членове на семейството). Нашето проучване не успя да идентифицира случай на ФИС. Въпреки че бройката на семейства с ФИХА е твърде малка за извършване на статистически анализ, прави впечатление преобладаващата честота на пролактиноми и соматотропиноми. При нито един от изследваните пациенти с ФИХА не се установяват мутации на *AIP* гена (т.е. честота на мутациите е 0%). Броят на лицата с ФИХА в това проучване е твърде малък, за да се направят обобщени изводи относно честотата на тези мутации в сътв. популация. Изследване на по-голям брой пациенти би дало по-достоверни резултати за тази честота. Единственото мащабно, мултицентрово проучване в тази област е на колектив от Белгия (5). Изследвани са 73 семейства с хомогенен и хетерогенен тип на ФИХА (5). Установената честота на мутациите на *AIP* гена е сравнително малка – 15%. При повечето семейства, дори и при такива, при които е имало 3 и повече засегнати членове мутация не е установена. При пациентите с хомогенна фенотипна изъва на соматотропиноми или т.нар. фамилни изолирани соматотропиноми честотата на тези му-

тации е значително по-висока – 50%. Авторите установяват, че пациентите от *AIP* позитивните семейства са с по-големи и инвазивни тумори, като при тях заболяването е диагностицирано в по-млада възраст. Предвид рядкостта на *ФИХА* са необходими допълнителни многоцентрови проучвания, които да спомогнат за идентифициране и на други гени, свързани с процеса на туморогенеза.

Изследваните наши семейства с *ФИХА* са с доминиращо участие на пролактиноми и соматотропиноми, което се съобщава и от други автори. Сред неселекционирана група от семейства с *ФИХА* най-чести са пролактиномите (41%), следвани от соматотропиномите и соматолактотропиномите (респ. 30 и 7%) (4). Сред семействата с *ФИХА*, позитивни за *AIP* мутации, пролактиномите заемат едва 11%. Повечето от пациентите с *ФИХА*, носители на *AIP* мутации, са с аденоми, секретират соматотропен хормон (6).

Обобщени данни за клиничните характеристики на пациенти с хипофизни тумори с герминативни мутации на *AIP* правят Daly и сътр.(6). Изследвани са общо 96 такива пациента, сравнени с 232 *AIP* негативни болни с акромегалия. В тази група са включени и описаните български пациенти. Установява се, че пациентите, носещи герминативни мутации на *AIP* гена са предимно млади мъже, като първите им симптоми се изявяват в детска/юношеска възраст (50%). Характерни са макроаденомите (93,3%) с инвазивен характер. Най-чести са саматотропиномите (78%), следвани от пролактитномите и нескретиратите аденони. Соматотропиномите при *AIP* положителните пациенти са с по-големи размери, с по-високи нива на растежен хормон, с по-инвазивен характер, честа е ко-секрецията на пролактин, изявяват се с 2 декади по-рано от *AIP* негативните. Гигантизмът е често срещан сред *AIP* позитивните, особено при мъжете. Лечението на пациентите със соматотропиноми, положителни за *AIP* мутациите, е по-трудно:

при тях по-често се налагат множество хирургични интервенции, в хода на лечение със соматостатинови аналози показват по-слаб отговор. *AIP* положителните пролактиноми обикновено се срещат при млади мъже, те също по-често налагат оперативна интервенция или лъчелечение (6).

*В заключение*, патофизиологичните механизми на отключване на туморогенеза при пациенти с хипофизни аденони все още остават неизяснени. *AIP* е само един от кандидат гените, чиито мутации вероятно предизвикват някои хипофизни тумори със специфична фенотипна изява. Необходими са допълнителни задълбочени проучвания, които да идентифицират и други генетични фактори, повлияващи възникването и развитието на хипофизните тумори. Предвид ниската честота на мутациите на *AIP* гена при пациенти с хипофизни тумори, установена от нас и други авторски колективи, на този етап не препоръчваме масовото скриниране за мутации на този ген. Вероятна полза от таква изследване биха имали младите пациенти с макроаденоми, секретиратите растежен хормон и/или пролактин или в случаите на фамилни форми на хипофизни аденони.

### **Благодарности**

*Проучването е финансирано по проект на МОН № Д002-356/2008*

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Barlier, A, JF. Vanbellinthen, AF. Daly, M. Silvy, ML. Jaffrain-Rea, J. Trouillas, G. Tamagno, L. Cazabat, V. Bours, T. Brue, A. Enjalbert and A. Beckers. Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene are not Highly Prevalent among Subjects with Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 2007, 1952–1955.
2. Cazabat, L., M. Guillaud-Bataille, J. Bertherat, ML. Raffin-Sanson. Mutations of the gene for the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in pituitary adenomas. *Horm Res*, 71, 2009, 132–141.
3. Daly, AF., M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, MA. Tichomirowa, A. Beckers. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 4769–4775.
4. Daly, AF., ML. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli, H. Valdes-Socin, V. Rohmer, G. Tamburrano, C. Borson-Chazot, B. Estour, E. Ciccarelli, T. Brue, P. Ferolla, P. Emy, A. Colao, E. De Menis, P. Lecomte, F. Penfornis, B. Delemer, J. Bertherat, JL. Wemeau, W. De Herder, F. Archambeaud, A. Stevenaert, A. Calender, A. Murat, F. Cavagnini, A. Beckers. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 3316–3323.
5. Daly, AF., JF. Vanbellinthen, SK. Khoo, ML. Jaffrain-Rea, LA. Naves, MA. Guitelman, A. Murat, P. Emy, AP. Gimenez-Roqueplo, G. Tamburrano, G. Raverot, A. Barlier, W. De Herder, A. Penfornis, E. Ciccarelli, B. Estour, P. Lecomte, B. Gatta, O. Chabre, MI. Sabate, X. Bertagna, N. Garcia Basavilbaso, G. Stalldecker, A. Colao, P. Ferolla, JL. Wemeau, P. Caron, JL. Sadoul, A. Oneto, F. Archambeaud, A. Calender, O. Sinilnikova, CF. Montanana, F. Cavagnini, V. Hana, A. Solano, D. Delettieres, DC. Luccio-Camelo, A. Basso, V. Rohmer, T. Brue, V. Bours, BT. Teh, A. Beckers. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 2007, 1891–1896.
6. Daly, AF., MA. Tichomirowa, P. Petrossians, E. Heliövaara, ML. Jaffrain-Rea, A. Barlier, LA. Naves, T. Ebeling, A. Karhu, A. Raappana, L. Cazabat, E. De Menis, CF. Montana, G. Raverot, RJ. Weil, T. Sane, D. Maiter, S. Neggers, M. Yaneva, A. Tabarin, E. Verrua, E. Eloranta, A. Murat, O. Vierimaa, PI. Salmela, P. Emy, RA. Toledo, MI. Sabat?, C. Villa, M. Popelier, R. Salvatori, J. Jennings, A. Ferrandez Long?s, JL. Labarta Aizp?n, M. Georgitsi, R. Paschke, C. Ronchi, M. Valimaki, C. Saloranta, W. De Herder, R. Cozzi, M. Guitelman, F. Magri, MS. Lagonigro, G. Halaby, V. Corman, MT. Hagelstein, JF. Vanbellinthen, GB Barra, AP Gimenez-Roqueplo, FJ Cameron, F Borson-Chazot, I. Holdaway, SP. Toledo, GK. Stalla, A. Spada, S. Zacharieva, J. Bertherat, T. Brue, V. Bours, P. Chanson, LA. Aaltonen, A. Beckers. Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 95, 2010, 373-383.
7. Georgitsi, M., A. Raitila, A. Karhu, K. Tuppurainen, MJ. Makinen, O. Vierimaa, R. Paschke, W. Saeger, RB. van der Luijt, T. Sane, M. Robledo, E. De Menis, RJ. Weil, A. Wasik, G. Zielinski, O. Lucewicz, J. Lubinski, V. Launonen, P. Vahteristo, LA. Aaltonen. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 2007, 4101–4105.
8. Georgitsi, M., E. Heliövaara, R. Paschke, AV. Kumar, M. Tischkowitz, O. Vierimaa, P. Salmela, T. Sane, E. De Menis, S. Cannavo, S. Gundogdu, A. Lucassen, L. Izatt, S. Aylwin, G. Bano, S. Hodgson, CA Koch, A. Karhu, LA. Aaltonen. Large genomic deletions in AIP in pituitary adenoma predisposition. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2008, 4146–4151.
9. Iwata, T., S. Yamada, N. Mizusawa, H. Golam, T. Sano, K. Yoshimoto. The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 66, 2007, 499–502.
10. Jaffrain-Rea, ML., M. Angelini, D. Gargano, MA. Tichomirowa, AF. Daly, JF. Vanbellinthen, E. D’Innocenzo, A. Barlier, F. Giangaspero, V. Esposito, L. Ventura, A. Arcella, M. Theodoropoulou, LA. Naves, C. Fajardo, S. Zacharieva, V. Rohmer, T. Brue, A. Gulino, G. Cantore, E. Alesse, A. Beckers. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer*, 16, 2009, 1029–1043.
11. Leontiou, CA, M. Gueorguiev, J. van der Spuy, R. Quinton, F. Lolli, S. Hassan, HS. Chahal, SC. Igreja, S. Jordan, J. Rowe, M. Stolbrink, HC. Christian, J. Wray, D. Bishop-Bailey, DM. Berney, JA. Wass, V. Popovic, Jr A. Ribeiro-Oliveira, MR. Gadelha, JP. Monson, SA. Akker, JR. Davis, RN. Clayton, K. Yoshimoto, T. Iwata, A. Matsuno, K. Eguchi, M. Musat, D. Flanagan, G. Peters, GB. Bolger,

---

**JP. Chapple, LA. Frohman, AB. Grossman, M. Korbonits.** The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2008, 2390–2401.

12. **Tichomirowa, M., A. Barlier, AF. Daly et al.** High prevalence of *AIP* gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *European Neuroendocrine Association Congress*, 2010, PC-65.

13. **Vierimaa, O., M. Georgitsi, R. Lehtonen, P. Vahteristo, A. Kokko, A. Raitila, K. Tuppurainen, TM. Ebeling, PI. Salmela, R. Paschke, S. Gundogdu, E. DeMenis, MJ. Makinen, V. Launonen, A. Karhu, LA. Aaltonen.** Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science*, 312, 2006, 1228–1230.

14. **Yu, R., V. Bonert, I. Saporta, LJ. Raffel, S. Melmed.** Aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants in sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 5126–5129.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Янева, гм

Клиничен Център по Ендокринология  
Ул. Здраве № 2, София 1431, България

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Maria Yaneva, PhD

Clinical Center of Endocrinology  
2, Zdrave str., Sofia 1431, Bulgaria

**ECE2011**  
30 April - 04 May 2011  
Rotterdam, The Netherlands



Abstract Deadline  
7 January 2011  
Early Bird Deadline  
11 March 2011

# 13th European Congress of Endocrinology

**30 April - 04 May 2011**

ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

**CALL FOR  
ABSTRACTS &  
PRELIMINARY  
PROGRAMME**



European Society  
of Endocrinology

[www.ece2011.com](http://www.ece2011.com)

CELEBRATING 25 YEARS OF ECE



# ПРОФЕСОР Д-Р АЛЕКСАНДЪР ПОПОВ

## Едно голямо име в българската ендокринология

На 10 февруари 2011г. на 95 год. възраст почина големия български лекар – ендокринолог, един от ветераните на българската ендокринологична школа, проф. д-р Александър Попов. Той е един от най-близките сътрудници на Академик проф. И. Пенчев, взел непосредствено участие в откриването на първата ендокринологична клиника у нас през 1951г., прераснала в Научен институт (понастоящем Клиничен център по ендокринология), където работи близо 25 години. По същото време той е старши научен сътрудник към Научната група по диабет към БАН, създадена 1964 г.

През 1975г. проф. Ал. Попов оглавява новосъздадената Клиника по ендокринология към Катедрата по Вътрешни болести на Софийския Медицински Университет (Александровска болница), в която работи до пенсионирането си. Той е бил ръководител на същата Катедра два последователни мандата, национален консултант по ендокринология, председател на Научния съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология, клинична лаборатория и хранене към ВАК.



В своята научна кариера проф. Ал. Попов е работил по всички основни направления на ендокринологията. Автор е на повече от 200 научни статии, монографии и ръководства у нас и чужбина. Основните му научни приноси са главно в областта на захарния диабет, калциево-фосфорната обмяна и хипоталамо-хипофизната патология. Носител е на много отличие, почетен член е на Българското дружество по ендокринология, активен сътрудник на Българското дружество по психо-соматична медицина.

Професор д-р Ал. Попов е известен на своите ученици и сътрудници като блестящ клиницист и преподавател с богата ерудиция.

**Дълбоко се покланяме пред неговата личност и дело, оставили трайни следи в българската ендокринология. Поклон пред паметта му!**

*Редакционна колегия на  
сп. „Ендокринология“*

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

**Адрес на редакционната колегия:**

Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;  
Проф. Б. Лозанов  
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

Clinical Center of Endocrinology,  
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
  
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief  
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;  
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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

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

#### **Илюстрации и таблици**

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист с описание. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са

the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

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

#### **Title page**

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

#### **Text of the article**

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

#### **Illustrations**

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

#### **References**

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials

разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

### **Книгопис**

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

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

### **Адрес за кореспонденция с авторите**

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

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

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

followed by the family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

### **Examples**

#### **Reference to a journal article:**

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

#### **Reference to a book chapter:**

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

### **Submission of manuscripts**

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

### **Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Clinical Center of Endocrinology,  
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief  
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;  
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

# XIV

Национален  
симпозиум по  
ендокринология

„Ендокринни  
заболявания и  
стареене“

Българско  
дружество по  
ендокринология

.....  
Хотел (ограничен брой  
легла, принципа на  
първия пристигнал):

Двойна стая – 80,00  
лева (40,00 лева за лег-  
ло на нощ)

Поради ограничен  
брой легла в хотела  
единични стаи не са  
предвидени.

БДЕ спонсорира чле-  
новете си при заплаща-  
не на двойна стая и пое-  
ма разликата до дейст-  
вителната цена на стаята  
(240,00 лева).

• БДЕ не заплаща консу-  
мацията от минибара  
в стаите на участни-  
ците в Симпозиума.

.....

9-11 юни 2011 г, Новотел-Пловдив

- Краен срок на резюмета за доклади и постери – 01.04.2011 г.  
– 150-200 думи, шрифт – Times New Roman  
– Изпратени на диск по пощата или по E-mail:  
anmarbor@yahoo.com

• Краен срок за предварителна регистрация за участие в Сим-  
позиума и членски внос за БДЕ – 15 май 2011 г.

- Членски внос за БДЕ за 2011 г. – 50,00 лева за специалисти  
– 25,00 лева за специализанти и докторанти  
– без такса-правоучастие за специалисти над 70-годишна възраст

• Такса правоучастие за членове на БДЕ:

Регистрация по банков път до 15 май 2011 г. – 30,00 лева

Регистрация на място – 45,00 лева

За членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

• Такса правоучастие за не-членове на БДЕ

Регистрация по банков път до 15 май 2011 г. – 250,00 лева

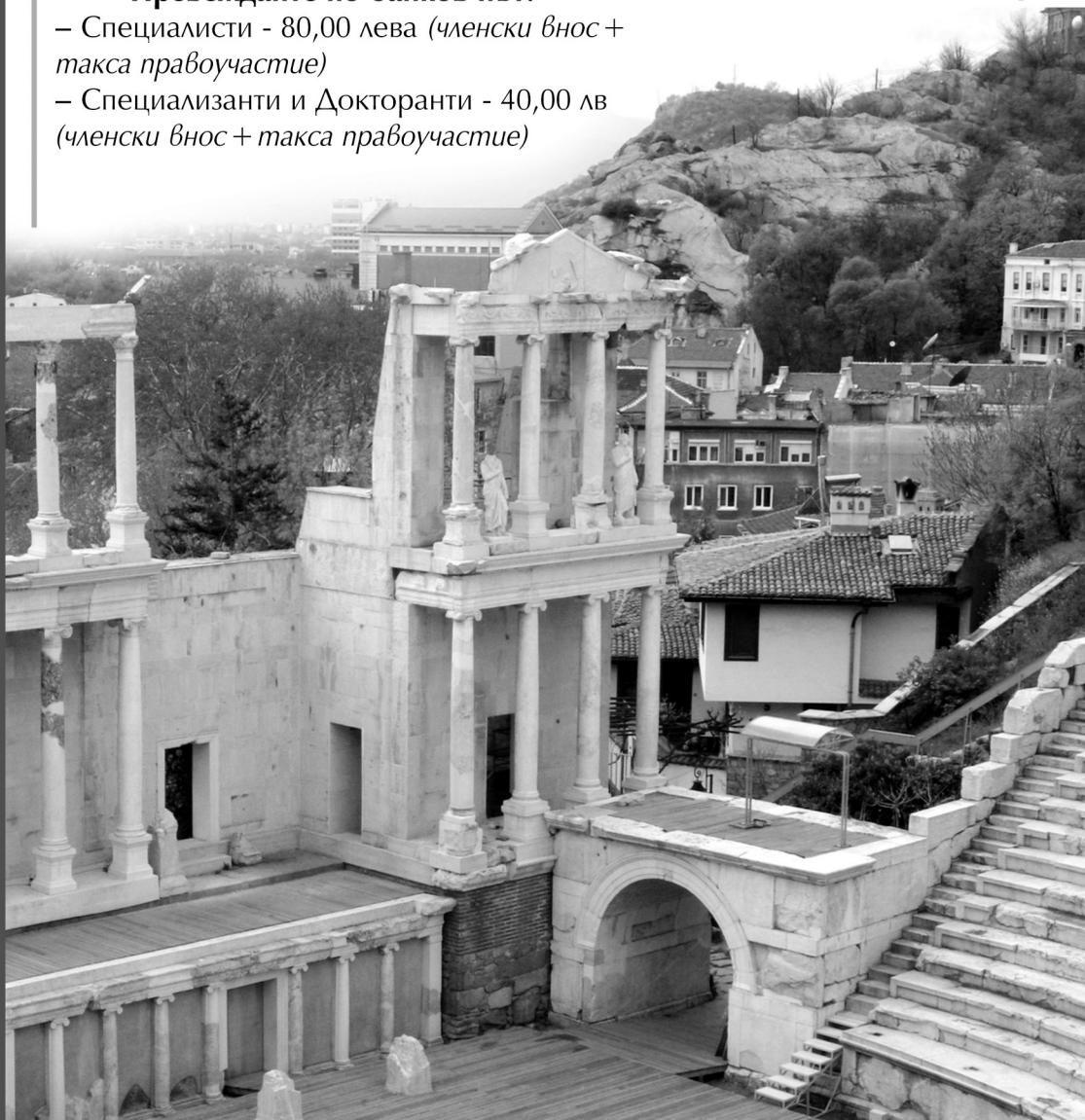
Регистрация на място – 300,00 лева

• Банков превод: за Българско дружество по ендокринология  
БУЛБАНК - клон централен, София - 1000, пл. Света Неделя 7  
Банков код/BIC: UNCR BGSF IBAN - BG06 UNCR 7630 1076 2549 99  
Превежда: трите имена на участника, (ЕТ, ДКЦ...), адрес

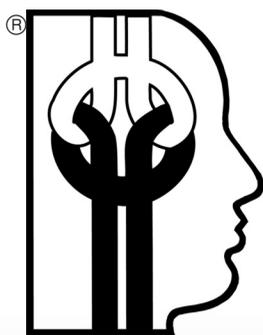
• Превеждайте по банков път:

– Специалисти - 80,00 лева (членски внос +  
такса правоучастие)

– Специализанти и Докторанти - 40,00 лв  
(членски внос + такса правоучастие)



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

*Научен секретар*  
Р. КОВАЧЕВА

*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ

*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ

© *Първа корица и графичен дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV

*Scientific secretary*  
R. KOVATCEVA

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

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/  
The journal „Endocrinologia“ is indexed by:

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (from 2001)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (from 1996)

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- WHO Health Organization Library, Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев