

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското сдружение
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. Христов, К. Коприварова,
Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич,
М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

Editorial Board:

A.-M. 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 (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara),
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),
B. Karanfiski (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 2, 2011

Съдържание

Оригинални статии

Владимир Василев, Йоанна Матрозова, Атанаска Еленкова, Георги Кирилов, Сабина Захариева

Диагностична стойност на плазмения хромогранин А за откриване на феохромоцитоми при пациенти с надбъбречни инциденталомы 58

Владимир Василев, Георги Кирилов, Сабина Захариева

Нарушения в стероидогенезата при пациенти с клинично неактивни надбъбречни аденомы, установени чрез изследване на стероидни прекурсори 68

Цветалина Танкова, Невена Чакърова, Лилия Даковска, Илиана Атанасова

Гликираният хемоглобин А1с като диагностично средство при захарен диабет и преддиабет 78

Михаил Боянов, Дениз Бакалов

Възпроизводимост при ехографското измерване на размерите и обема на щитовидната жлеза ... 90

Обзор

Владимир Василев, Йоанна Матрозова, Сабина Захариева

Роля на централното артериално налягане при оценката на сърдечносъдовия риск 97

Хроника 108

Указания за авторите 109

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 2, 2011

Contents

Originale articles

Vladimir Vasilev, Joanna Matrozova, Atanaska Elenkova, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva

Diagnostic Value of Plasma Chromogranin A for Detection of Pheochromocytoma among Adrenal Incidentaloma Patients 58

Vladimir, Vasilev, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva

Impaired Steroidogenesis in Patients with Clinically Inactive Adrenal Adenomas, Revealed by Analysis of Steroid Precursors 68

Tsvetalina Tankova, Nevena Chakarova, Lilya Dakovska, Iliana Atanassova

Glycated Haemoglobin A1c as a Diagnostic Tool in Diabetes and Prediabetes 78

Mihail Boyanov, Deniz Bakalov

Reproducibility of the Ultrasound Measurements of the Thyroid Size and Volume 90

Review

Vladimir Vasilev, Joanna Matrozova, Sabina Zacharieva

Role of Central Arterial Blood Pressure in Cardiovascular risk Assessment 97

Chronicle 108

Instructions to Authors 109

**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)**

Диагностична стойност на плазмения хромогранин А за откриване на феохромоцитоми при пациенти с надбъбречни инциденталомы

Владимир Василев, Йоанна Матрозова, Атанаска Еленкова,
Георги Кирилов, Сабина Захариева
Клиничен център по ендокринология, Медицински университет,

Diagnostic Value of Plasma Chromogranin A for Detection of Pheochromocytoma among Adrenal Incidentaloma Patients

Vladimir Vasilev, Joanna Matrozoza, Atanaska Elenkova, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva
Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

Увод: Надбъбречните инциденталомы представляват тумори, открити случайно при провеждането на визуализиращи изследвания в областта на корема по повод, които не са свързани с оценка на надбъбречната функция, а 5 до 11% от тях са феохромоцитомы. Хромогранин А е един от обещаващите канцигат маркери за диагностициране и проследяване на невроендокринните тумори.

Цел на проучването: Да се установи диагностичната стойност на плазмения

Abstract

Background: Adrenal incidentalomas are defined as incidentally found tumours in the course of abdominal imaging studies performed for reasons unrelated to functional assessment of the adrenal glands and up to 11% of them may be pheochromocytomas. Chromogranin A is a promising marker for the diagnostics and follow-up of neuroendocrine tumours.

Aim of the study: To establish the diagnostic sensitivity and specificity of plasma chromogranin A for the identification of neuroendocrine tumours among patients with adrenal incidentalomas.

хромогранин А за откриване на невроендокринни тумори сред пациентите с надбъбречни инциденталомии.

Пациенти и методи: Бяха използвани данни на 42 пациента с надбъбречни инциденталомии, 10 случая с феохромоцитом и 37 здрави лица. Хромогранин А бе изследван по радиоимунологичен метод.

Резултати: Установи се статистически значима разлика между нивата на хромогранин А при трите изследвани групи – $16,88 \pm 14,34$ vs $5,36 \pm 1,96$ vs $4,34 \pm 1,39$ pmol/l ($p < 0,001$) съответно при пациентите с феохромоцитомии, надбъбречни аденоми и здравите лица. Въз основа на данните от контролната група и ROC анализ бе определена прагова стойност за хромогранин А от 6,5 нмол/л, която показва 100% чувствителност и 81% специфичност за откриване на феохромоцитомии сред надбъбречните инциденталомии.

Изводи: Хромогранин А е ефективен маркер за откриване на феохромоцитомии сред надбъбречните инциденталомии. Повишените му стойности при хормоносекретиращите аденоми налагат допълнителни изследвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: надбъбречни инциденталомии, феохромоцитом, хромогранин А

Надбъбречните инциденталомии представляват туморни формации в областта на надбъбречните жлези, които се откриват случайно при провеждането на образни изследвания в областта на корема по повод, които не са свързани с оценка на тяхната функция. Улесняването на достъпа и усъвършенстването на методите в образната диагностика водят до постоянно нарастване на честотата на случайно установените надбъбречни тумори. Данни от компютър томографски проучвания показват, че надбъбречни инциденталомии

Patients and methods: Data from 46 patients with adrenal incidentaloma, 10 patients with pheochromocytoma and 37 healthy individuals were used. Chromogranin A was measured using radioimmunologic method.

Results: Statistically significant difference was found between the levels of chromogranin A in the three study groups – $16,88 \pm 14,34$ vs $5,36 \pm 1,96$ vs $4,34 \pm 1,39$ nmol/l ($p < 0,001$) in patients with pheochromocytomas, adrenal adenomas and healthy subjects respectively. By using data from the control group and ROC analysis the cut-off value for chromogranin A was set at 6,5 nmol/l, demonstrating 100% sensitivity and 81% specificity for pheochromocytoma detection among patients with adrenal incidentaloma.

Conclusions: Chromogranin A is an effective marker for the identification of pheochromocytomas among adrenal incidentaloma patients. Increased levels in non-functioning adenomas require further investigation.

KEY WORDS: Adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, chromogranin A

се откриват при около 4% от прегледаните пациенти (2), като честотата им нараства с възрастта и достига до 7% при лицата над 70 години (11, 14). Преобладаващата част от тези тумори (около 80%) са доброкачествени и не предизвикват симптоми на хормонална свръхсекреция (22). В останалите случаи, обаче, се откриват различни хормонални отклонения, а 5-11% от пациентите с надбъбречни инциденталомии се оказват феохромоцитомии (13, 14). Феохромоцитомите представляват невроендокринни тумори, които произхождат

от хромафинните клетки на надбъбречната медула и се характеризират с хиперсекреция на катехоламини. В около 15% от случаите заболяването може да протича безсимптомно (3). Ето защо изключването на феохромоцитом е задължително при всички пациенти със случайно открити надбъбречни тумори, тъй като това заболяване би могло да доведе до сериозни усложнения, а при извършването на хирургически манипулации изходът може да е фатален. Диагнозата традиционно се основава на изследването на катехоламините или техните метаболити – метанефрините в кръвната плазма или екскрецията им в урината. Свободните метанефрини се образуват в хромафинните клетки от катаболизма на катехоламините, складира се в секреторни гранули и се освобождават равномерно и постоянно. Те отразяват тоталната продукция на катехоламините и не търпят вариации под въздействие на стимули. Нивото на метанефрините в плазмата, респ. екскрецията им в урината отразява по-достоверно продукцията на катехоламини, отколкото самостоятелното определяне на катехоламини, които се секретират епизодично. Ето защо метанефрините са по-надеждни за диагностиката на феохромоцитомата и се приемат за референтни. Понастоящем изследването на плазмените метанефрини се приема за най-чувствителния маркер за поставяне на диагнозата (12, 18, 22), но методът не е широко достъпен поради високата си цена (17). Ето защо най-често биохимичният скрининг се извършва чрез изследване на уринната екскреция на катехоламините или метанефрините (12). Събирането на 24-часова урина, от друга страна, е свързано с риск от преданалитични грешки, а резултатите могат да бъдат повлияни от приема на различни медикаменти и храни. Като алтернативен подход за диагностицирането на феохромоцитомите може да бъде изследването на определени маркери за невроендокринни тумори. Такъв утвърден показател представлява хромогранин А

(1, 4, 15, 19). Той е кисел разтворим глюкопротеин, който участва в образуването на секреторните гранули в невроендокринните клетки и се отделя в еквивалентни количества със съответните хормони (20). Стойностите му са повишени при голям брой ендокринни тумори, особено при карциноидни тумори на гастро-интестиналния тракт, медуларен тиреоиден карцином, паратиреоидни аденоми, както и при някои неендокринни неоплазии- карцином на простатата, дребноклетъчен белодробен карцином и др. (20). Феохромоцитомите като типични невроендокринни тумори също се характеризират с повишена тъканна експресия на хромогранин А и повишени плазмени нива. Според различни автори използването му за диагностицирането на катехоламин-продуциращи тумори е свързано с висока чувствителност (83-100%) и висока специфичност (92-96%) (5-7, 9, 10, 15). Тъй като хромогранин А се метаболизира през бъбреците, нивата му са повишени при пациенти с бъбречна недостатъчност (5). Фалшиво положителни резултати се регистрират и при пациенти с атрофичен гастрит и при прием на медикаменти от групата на инхибиторите на протонната помпа (16). При оперирани пациенти стойностите на хромогранин А се нормализират след отстраняването на тумора и това го прави подходящ и за постоперативно проследяване на пациентите с феохромоцитомати (6).

Целта на настоящето проучване бе да се определи диагностичната стойност на хромогранин А за откриване на феохромоцитомати сред пациентите с надбъбречни инциденталомати.

Пациенти и методи

В проучването бяха включени 89 лица, разделени в три групи:

– 42 пациента с надбъбречни инциденталомати, 14 мъже и 28 жени, на средна възраст 58 години (52-64);

– 10 пациента с феохромоцитом, 5 мъже и 5 жени, на средна възраст 54,5 години

(33,5-64,5);

– 37 здрави лица, 14 мъже и 23 жени, на средна възраст 50 години (31-57,5).

Диагнозата надбъбречен инциденталом бе поставена при наличие на КТ или ЯМР данни за обемна формация в областта на надбъбречните жлези, открита случайно при изследване по повод, който не е свързан с оценка на надбъбречната функция. Освен стандартните биохимични изследвания, включващи кръвна глюкоза, липиден профил, пикочна киселина и креатинин, при пациентите с надбъбречен инциденталом бяха проведени тестове за определяне на евентуална хормонална свръхпродукция. За изключване на хиперкортизолизъм се изследваха нивата на свободен кортизол в 24-часова урина, циркадинният ритъм на серумния кортизол в 8 ч и 24 ч, както и стойностите на плазменния АКТХ. При клинично съмнение и/или патологични резултати от тези изследвания бе провеждан и тест с експресен блокаж с 1 мг дексаметазон с проследяване на нивата на кортизола. За изключване на диагнозата феохромоцитом се изследваха нивата на метанефрините и норметанефрините в 24-часова урина. За определяне на минералкортикоидната продукция бяха изследвани плазмената ренинова активност (ПРА) и серумния алдостерон в седнало положение на пациента след 30 мин. почивка, като предварително бе преустановен приемът на антихипертензивни медикаменти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). За поставяне диагноза първичен алдостеронизъм бе използвано съотношението алдостерон/ПРА. За оценка на надбъбречната андрогенна продукция бе изследвана серумната концентрация на дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕАС). Диагнозата феохромоцитом бе поставена при наличие на типична клинична симптоматика за заболяването в съчетание с повишение на свободните уринни метанефрини и/или норметанефрини и сигурни данни за формация в областта на надбъбреците от КТ или ЯМР. При оперираните паци-

енти за потвърждаване на диагнозата бе необходим и положителен хистологичен резултат.

За изключващи критерии бяха приети нарушения в екскреторната функция на бъбреците, дефинирана като намаление на креатининовия клирънс < 80 мл/мин, както и прием на медикаменти от групата на инхибиторите на протонната помпа.

Лабораторни анализи

Определянето на биохимичните показатели се извърши по стандартни методи. Креатининовия клирънс бе определен въз основа на серумния креатинин по формулата на Кокрофт-Гаут.

Кръвните проби за хромогранин А бяха взимани сутрин на гладно и след центрофугиране при температура 2-4°C, отделената плазма бе съхранявана на -20°C. Плазменото ниво на хромогранин А бе изследвано по радиоимунологичен метод, използващ поликлонални антители, насочени срещу фрагмент 116-439 от молекулата на хромогранин А с реактиви на фирмата Dia-Source ImmunoAssays SA, Nivelles, Белгия. Аналитичната чувствителност на метода беше 0,15 нмол/л, коефициентът на вътреаналитична вариация (intraassay CV) – 8,2 %, а коефициентът на междуаналитична вариация (interassay CV) – 5,5%.

Статистически методи

Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на статистически пакет SPSS 17,0, при ниво на значимост $p < 0,05$. За референтни стойности на хромогранин А при здрави лица бяха приети средната стойност ± 2 SD. Тестът на Kolmogorov-Smirnov беше използван, за да се изследва нормалността на разпределението при количествените показатели. Анализът на показателите в трите групи бе извършен чрез еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) при нормално разпределение на данните и чрез непараметричен метод на Kruskal-Wallis при данни, чието

разпределение не е нормално. При нормално разпределение на данните при сравнение на две групи лица анализът се извърши с помощта на Student's t тест и резултатите са представени като средна \pm SD. Сравнението на качествените показатели бе извършено чрез Chi-square тест. Чувствителността и специфичността бяха изчислени по стандартна методика. Характеристиките на методите за диагностициране на феохромоцитом бяха сравнени чрез анализ на ROC кривите.

Резултати

На таблица 1 са представени клиничните и лабораторни данни на изследваните

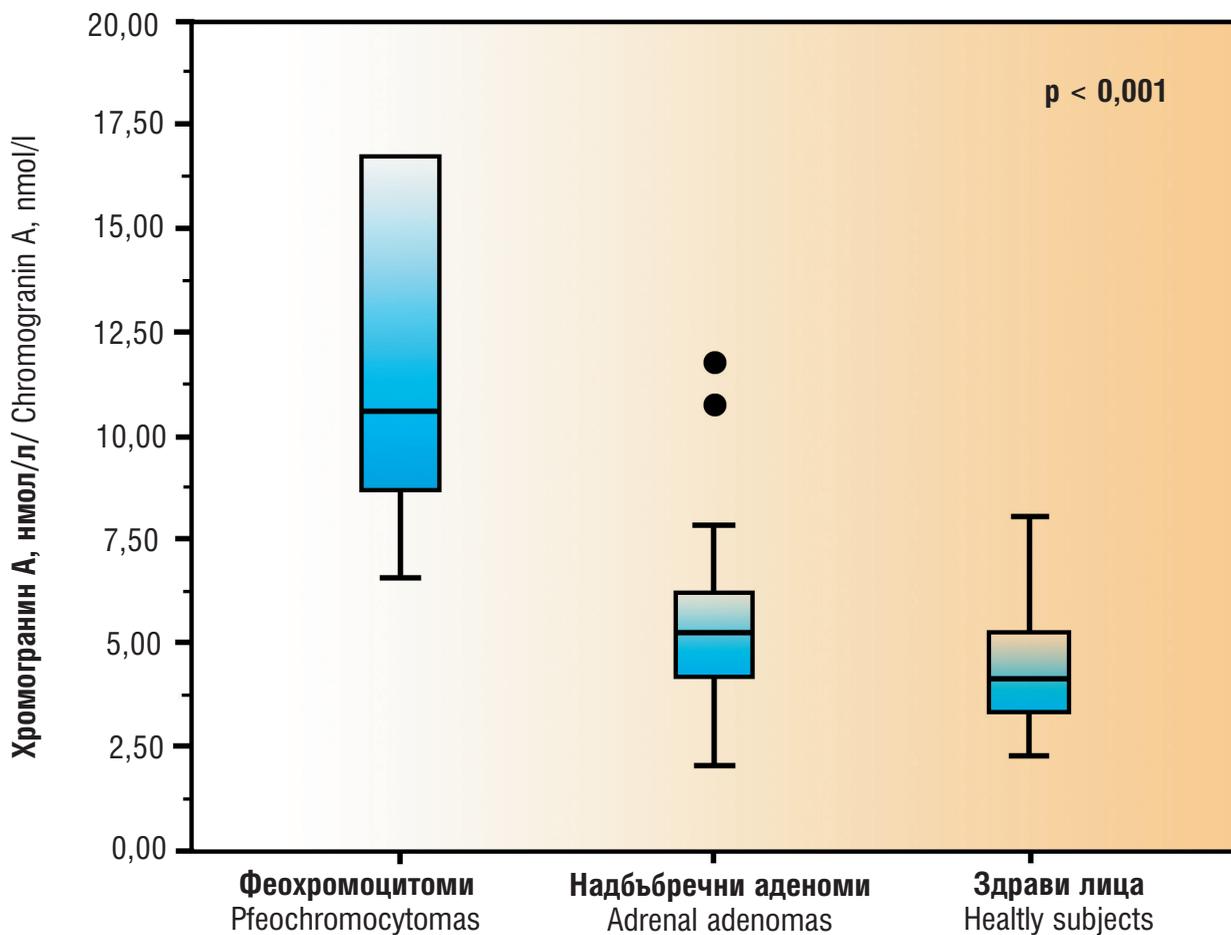
те групи. Установи се статистически значима разлика в нивата на хромогранин А – $16,88 \pm 14,34$ vs $5,36 \pm 1,96$ vs $4,34 \pm 1,39$ pmol/l ($p < 0,001$) съответно при пациентите с феохромоцитом, надбъбречни аденоми и здравите лица. Стойностите при пациентите с феохромоцитом бяха сигнификантно повишени както спрямо здравите лица, така и спрямо пациентите с хормононесекретиращи надбъбречни тумори. Пациентите с надбъбречни аденоми, обаче, също имаха високи стойности в сравнение със здравите лица, като разликата беше статистически значима ($p = 0,01$). Сравнението на стойностите на хромогранин А в трите групи е представено на фигура 1.

Таблица 1. Клинични и биохимични показатели при пациентите с феохромоцитом, надбъбречни аденоми и здравите лица.

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of patients with pheochromocytomas, adrenal adenomas and healthy subjects.

Показател <i>Variable</i>	Феохромоцитом, n=10 <i>Pheochromocytomas</i>	Надбъбречни аденоми, n=42 <i>Adrenal adenomas</i>	Здрави лица, n=37 <i>Healthy subjects</i>	p
Възраст, години <i>Age, years</i>	54,5 (33,5-64,5)	58 (52-64)	50 (31-57,5)	0,001
Мъже, (%) <i>Men, (%)</i>	5 (50)	14 (33.3)	14 (37,8)	0,61
ИТМ kg/m ² <i>BMI kg/m²</i>	27,2 \pm 4,2	29,3 \pm 6,1	25,3 \pm 3,3	0,02
Креатининов клирънс, мл/мин <i>Creatinine clearance, ml/min</i>	111 \pm 45	124 \pm 45	105 \pm 21	0,22
Уринни метанефрини, нг/24 ч <i>Urinary metanephrines, ng/24 h</i>	962 \pm 1084	104 \pm 67	88 \pm 51	< 0,001
Уринни норметанефрини, нг/24 ч <i>Urinary normetanephrines, ng/24 h</i>	2460 \pm 1868	403 \pm 193	387 \pm 118	< 0,001

ИТМ-индекс на телесна маса; BMI- body mass index



Фигура 1. Стойности на хромогранин А при пациентите с феохромоцитомци, надбъбречни аденоми и здрави лица.

Figure 1. Chromogranin A levels in patients with pheochromocytoma, adrenal adenoma and healthy subjects.

Нормалното разпределение на стойностите на хромогранин А в групата на здравите лица позволи определянето на нормалните стойности за този показател чрез използването на средната \pm 2 SD. По този начин горната граница на нивата на хромогранин А бе приета за 7,1 нмол/л. Използването на тази прагова стойност при пациентите с надбъбречни аденоми и феохромоцитомци позволява идентифицирането на 8 от 10 пациенти с феохромоцитом (чувствителност 80%). 5 от 42 пациенти с хормоннесекретиращи аденоми показаха фалшиво положителни стойности (специфичност 88%). Въз основа на анализа на ROC кривата на диагностичната чувствителност на хромогранин А бе избрана

оптимизирана прагова стойност от 6,5 нмол/л, при която всички болни с феохромоцитомци бяха правилно диагностицирани (100 % чувствителност) за сметка на леко понижение на специфичността (81%), поради фалшиво положителните резултати при други трима пациенти с надбъбречни аденоми. Стандартните прагови стойности от 350 нг/24 ч и 600 нг/24 ч съответно за уринните метанефрини и норметанефрини показаха 60% чувствителност и 100% специфичност за метанефрините и 90% чувствителност и 86% специфичност за норметанефрините за диагностицирането на феохромоцитомци сред пациентите с надбъбречни инциденталомци.

От пациентите с хормоннесекретиращи надбъбречни аденони с горногранични стойности на уринните норметанефрини само трима имаха и повишение на хромогранин А. Така при едновременното използване на двата метода специфичността се повиши до 93% като се запази диагностичната чувствителност от 100% (Таблица 2). Характеристиките на методите за откриване на феохромоцитом при пациентите с надбъбречни инциденталомии бяха сравнени чрез анализ на ROC кривите (Фигура 2). За хромогранин А площта под кривата (AUC) бе 0,948 (95% CI 0,87-1). Диагностичните характеристики на уринните норметанефрини и метанефрини бяха съответно AUC = 0,897 (95 % CI 0 - 1) и AUC = 0,805 (95% CI 0,615 - 0,996).

Сред пациентите със случайно открити надбъбречни тумори при трима се установиха феохромоцитомии след клиничните и хормоналните изследвания, като 1 от тях бе напълно безсимптомен и за поставяне на диагнозата решаващо значение имаха само хормоналните изследвания. При 4 пациенти с феохромоцитом, хромогранин А бе изследван и постоперативно, като при всички тях стойностите му се понижиха до нормалните граници след операцията (Фигура 3).

Дискусия

Феохромоцитомите произхождат от катехоламин-секретиращите хромафинни клетки и диагнозата им по традиция се основава на доказването на свръхсекреция на катехоламини и/или техните метаболити. Поради високата си чувствителност изследването на плазмените метанефрини се препоръчва като скринингов метод за откриване на феохромоцитомии сред пациентите със случайно открити надбъбречни тумори (21, 22), но сложната методика и нуждата от допълнителна апаратура за определянето им го правят недостъпно за повечето лаборатории. Редица проучвания показват, че изследването на хромогранин А като самостоятелен маркер или в комби-

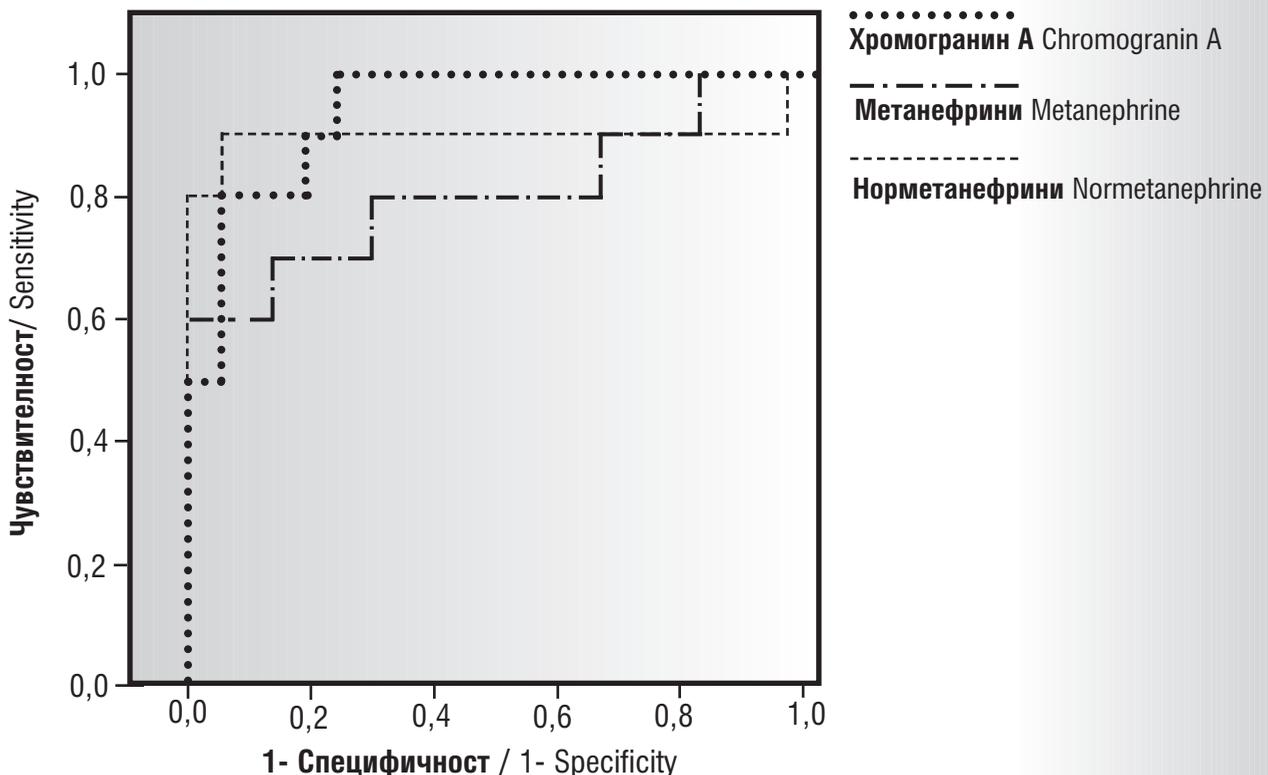
нация с други показатели е сравнимо, а в някои случаи дори по-ефективно от определянето на уринните катехоламини и техните метаболити за диагностициране на феохромоцитомии сред пациенти с хипертония (9) и пациенти с надбъбречни инциденталомии (8). В нашето проучване приетата прагова стойност на хромогранин А от 6,5 нмол/л бе в състояние да диагностицира всички пациенти с доказан феохромоцитом. Показаната 100 % чувствителност е сходна с обикновено докладваните в литературата стойности (5, 7), но сравнително големият брой фалшиво положителни резултати при пациентите с надбъбречни инциденталомии бе свързан със специфичност от 81%. Това най-вероятно се дължи на установените по-високи стойности на хромогранин А при пациентите с хормоннесекретиращи надбъбречни аденони в сравнение с контролната група. Повишаване на праговата стойност до горната референтна граница, определена при здравите лица, би повишило специфичността до 88%, но за сметка на понижението на чувствителността на метода на 80%. Тази по-висока прагова стойност намалява фалшиво положителните резултати, но от друга страна води до пропуски в диагнозата при немалък процент от случаите (20%). Предвид тежката клинична картина на заболяването и потенциалните животозасрашаващи усложнения трябва да подчертаем, че чрез установената от нас прагова стойност погрешните диагнози биха били избегнати или сведени до минимум. Като цяло диагностичните показатели на метода бяха подобни на тези за уринните метанефрини и норметанефрини. Изследването на хромогранин А се оказа особено полезно при пациенти с леко повишени стойности на уринните показатели, при повечето от които то бе достатъчно, за да се изключи заболяването без нужда от допълнителни тестове. Комбинирането на методите за изследване на хромогранин А и уринните норметанефрини повиши специфичността до 93% като се запази диагностичната чувствителност от 100 %.

Таблица 2. Чувствителност и специфичност на хромогранин А и уринните метанефрини за откриване на феохромоцитоми сред пациентите с надбъбречни инциденталомии.

Table 2. Diagnostic characteristics of chromogranin A and urinary metanephrines for detection of pheochromocytomas among adrenal incidentaloma patients.

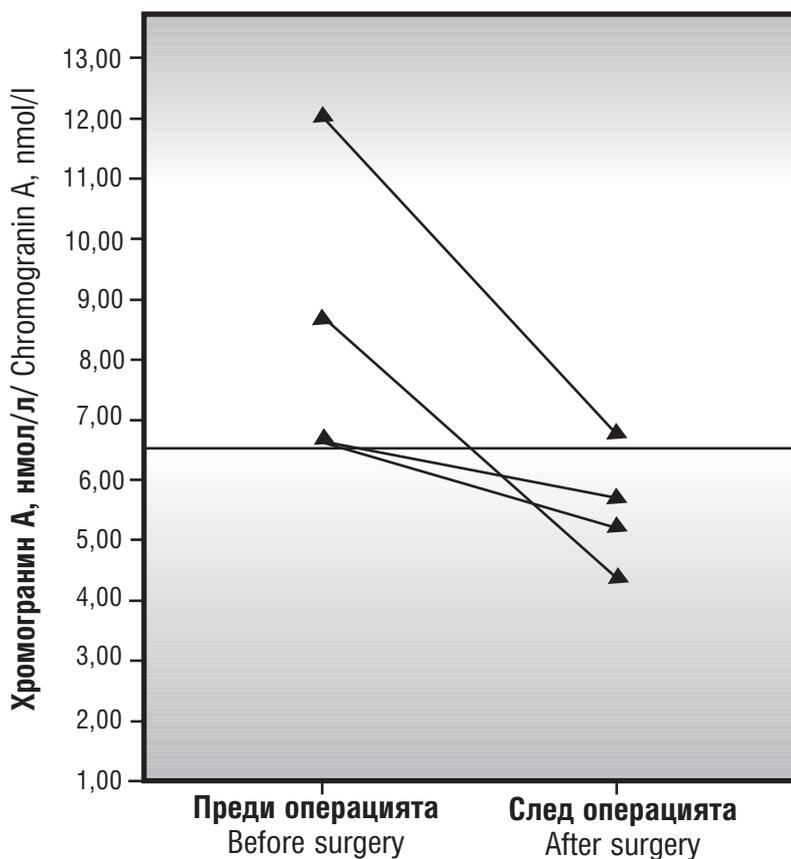
	Чувствителност <i>Sensitivity</i>	Специфичност <i>Specificity</i>
Хромогранин А, (прагова стойност 6.5 нмол/л) Chromogranin A, (cut-off 6.5 nmol/l)	100%	81%
Уринни метанефрини Urinary metanephrines	60%	100%
Уринни нормметанефрини Urinary normetanephrines	90%	86%
Уринни метанефрини или нормметанефрини Urinary metanephrines or normetanephrines	90%	100%
Хромогранин А или уринни нормметанефрини Chromogranin A or urinary normetanephrines	100%	93%

ROC Крива / ROC Curve



Фигура 2. Диагностични характеристики на хромогранин А и уринните мета- и нормметанефрини за откриване на феохромоцитоми сред пациентите с надбъбречни аденоми.

Figure 2. Diagnostic performance of chromogranin A assay and urinary meta- and normetanephrines for the detection of pheochromocytoma among adrenal adenoma patients.



Фигура 3. Стойности на хромогранин А преди и след операция при пациентите с феохромоцитом. С прекъснатата линия е показана приетата прагова стойност.

Figure 3. Chromogranin A values before and after surgery in pheochromocytoma patients. The dotted line represents the cut-off value.

Стойностите на хромогранин А се нормализираха при всички оперирани пациенти, което показва, че той може да се използва и като постоперативен маркер.

В заключение, изследването на хромогранин А като маркер за невроендокринни тумори в настоящето проучване доведе до диагностицирането на трима пациенти с феохромоцитом сред пациентите с надбъбречни инциденталомии. Наличието на напълно безсимптомни форми налага необходимостта от ефективни и достъпни маркери за поставянето на тази потенциално опасна диагноза. Със своята висока чувствителност и специфичност хромогранин А може да се използва както самостоятелно, така и в комбинация с уринните метанефрини за идентифициране на феохромоцитомите сред случайно-откритите надбъбречни тумори. Повишените му стойности при хормоннесекретиращите надбъбречни аденоми налагат допълнителни изследвания.

Проучването е осъществено с подкрепата на Медицински университет – София, по проект № 4-Д, договор № 13-Д/2008 г.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bernini, G. P., A. Moretti, M. Ferdeghini, S. Ricci, C. Letizia, E. D'erasmo, G. F. Argenio, A. Salvetti. A new human chromogranin 'A' immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2001;84(5):636-42. PMID: 2363780.
2. Bovio, S., A. Cataldi, G. Reimondo, P. Sperone, S. Novello, A. Berruti, P. Borasio, C. Fava, L. Dogliotti, G. V. Scagliotti, A. Angeli, M. Terzolo. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302.

3. **Bravo, E. L.** Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(5):746-50.
4. **Bravo, E. L., R. Tagle.** Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24(4):539-53.
5. **Canale, M. P., E. L. Bravo.** Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1139-44.
6. **Cotesta, D., C. Caliumi, P. Alo, L. Petramala, M. G. Reale, R. Masciangelo, A. Signore, R. Cianci, E. D'erasmo, C. Letizia.** High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori.* 2005;91(1):53-8.
7. **D'herbomez, M., V. Gouze, D. Huglo, M. Nocaudie, F. Pattou, C. Proye, J. L. Wemeau, X. Marchandise.** Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med.* 2001;42(7):993-7.
8. **Giovanella, L., L. Ceriani, M. Balerna, F. Keller, M. Tadorelli, C. Marone, D. Ferone.** Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy inpatients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52(1):84-88.
9. **Giovanella, L., N. Squin, A. Ghelfo, L. Ceriani.** Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50(4):344-7.
10. **Hsiao, R. J., R. J. Parmer, M. A. Takiyuddin, D. T. O'connor.** Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(1):33-45.
11. **Kloos, R. T., M. D. Gross, I. R. Francis, M. Korobkin, B. Shapiro.** Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84.
12. **Lenders, J. W., K. Pacak, M. M. Walther, W. M. Linehan, M. Mannelli, P. Friberg, H. R. Keiser, D. S. Goldstein, G. Eisenhofer.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002;287(11):1427-34.
13. **Mansmann, G., J. Lau, E. Balk, M. Rothberg, Y. Miyachi, S. R. Bornstein.** The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-40.
14. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19(2):1-25.
15. **Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, W. Coopmans, C. H. Schoenmakers, J. Lindemans, W. W. De Herder, E. P. Krenning, R. Bouillon, S. W. Lamberts.** Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2622-8.
16. **Sanduleanu, S., M. Stridsberg, D. Jonkers, W. Hameeteman, I. Biemond, G. Lundqvist, C. Lamers, R. W. Stockbrugger.** Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):145-53.
17. **Sawka, A. M., A. Gafni, L. Thabane, W. F. Young, Jr.** The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2859-66.
18. **Sawka, A. M., R. Jaeschke, R. J. Singh, W. F. Young, Jr.** A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):553-8.
19. **Stridsberg, M., E. S. Husebye.** Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(1):67-73.
20. **Taupenot, L., K. L. Harper, D. T. O'connor.** The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1134-49.
21. **Unger, N., C. Pitt, I. L. Schmidt, M. K. Walz, K. W. Schmid, T. Philipp, K. Mann, S. Petersenn.** Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):409-17.
22. **Zeiger, M. A., G. B. Thompson, Q. Y. Duh, A. H. Hamrahian, P. Angelos, D. Elaraj, E. Fishman, J. Kharlip.** The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15 Suppl 1:1-20.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Владимир Василев
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
Клиника по хипофизарни, надбъбречни и
гонадни заболявания
ул. Здраве 2, София 1431 E-mail: drvv@mail.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vladimir Vasilev MD
USHATE „Acad. Ivan Penchev“
Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: drvv@mail.bg

Нарушения в стероидогенезата при пациенти с клинично неактивни надбъбречни аденоми, установени чрез изследване на стероидни прекурсори

Владимир Василев, Георги Кирилов, Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Impaired Steroidogenesis in Patients with Clinically Inactive Adrenal Adenomas, Revealed by Analysis of Steroid Precursors

Vladimir, Vasilev, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Увод: До 20% от пациентите с надбъбречни инциденталомы имат различни хормонални нарушения, които могат да се дължат както на секреция на крайни продукти от кората или медулата, така и на прекурсори на стероидните хормони. Натрупват се все повече данни, които показват, че дори при клинично неактивните надбъбречни тумори се откриват различни нарушения в стероидогенезата.

Цел на проучването: Да се изследват нивата на кортизола, 11-геоксикортизола,

Abstract

Introduction: Up to 20% of patients with adrenal incidentalomas may experience some type of hormonal disorders either caused by hypersecretion of the adrenal cortex or medulla or by precursor molecules. Accumulating evidence suggests that even clinically inactive adrenal tumours harbour different derangements of steroidogenesis.

Aim of the study: To evaluate levels of cortisol, 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone and DHEAS in patients with clinically non-functioning adrenal adenomas. Patients and methods: 88

17-ОН прогестерона и ДХЕАС при пациентите с клинично неактивни надбъбречни аденоми.

Пациенти и методи: В проучването бяха включени 88 пациента с надбъбречни инциденталомы и 60 здрави лица. Кортизол, 11-дезоксикортизол, 17-ОН прогестерон и ДХЕАС бяха изследвани в кръвен серум по радиоимунологичен метод.

Резултати: Установи се статистически значимо повишение на стойностите на кортизола при надбъбречните инциденталомы спрямо контролната група – съответно 601 ± 308 нмол/л vs. 456 ± 212 нмол/л ($p=0,009$), но не се регистрираха сигнификантни разлики в нивата на прекурсорите и техните съотношения. Не се установиха значителни корелационни зависимости между последователните стероидни прекурсори при пациентите с надбъбречни тумори за разлика от здравите контроли.

Изводи: Дискретните ензимни нарушения при пациентите с привидно неактивни надбъбречни тумори могат да повишат сърдечносъдовите и метаболитните заболявания и трябва да се имат предвид при определянето на терапевтичното поведение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: надбъбречни инциденталомы, стероидни прекурсори, 11-дезоксикортизол, 17-ОН прогестерон, ДХЕАС

Съвременните постижения на образната диагностика, заедно с постоянно нарастващата средна възраст на населението, все по-често поставят пред лекарите проблема със случайно откритите надбъбречни формации. При белези на малигност и/или изявена хормонална хиперсекреция лечението на избор е хирургичното отстраняване на тумора. В преобладаващата част от случаите, обаче, надбъбречните инциденталомы представляват доб-

patients with adrenal incidentalomas and 60 healthy subjects were included in the study. Cortisol, 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone and DHEAS were assayed in blood serum using radioimmunologic method.

Results: Statistically significant elevation of cortisol levels was found in adrenal incidentaloma patients compared to healthy subjects – 601 ± 308 nmol/l vs. 456 ± 212 nmol/l respectively ($p=0,009$) but no difference was detected for the steroid precursors and their ratios. Correlation analysis revealed no significant relationship between the consecutive steroid precursors in patients with adrenal tumours in contrast to the control group.

Conclusions: The subtle enzyme disorders in patients with apparently inactive adrenal adenomas may cause cardiovascular and metabolic complications and should be considered by physicians when managing these patients.

KEY WORDS: adrenal incidentalomas, steroid precursors, 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone, DHEAS

рокачествени, добре отграничени лезии, при които лабораторните изследвания не откриват отклонения от нормалния хормонален статус. Терапевтичното поведение при тези клинично неактивни надбъбречни формации се ограничава до периодично проследяване на размера на тумора и на хормоналната му продукция (9, 20). В до 94 % от случаите надбъбречните инциденталомы произлизат от клетките на надбъбречната кора (9). Редица проучвания

показват, че дори клинично неактивните тумори притежават способността за хормонална продукция и експресират всички ензими на стероидогенезата (8). Натрупват се все повече данни за повишена честота на артериалната хипертония и влошен метаболитен профил сред пациентите с хормононескерттиращи надбъбречни аденоми (10, 11, 16). Въпреки че причинно-следствената връзка за този феномен не е напълно изяснена, възможно е в основата му да стоят нарушения в секрецията и синтеза на крайните продукти на стероидогенезата или техните метаболити. Стероидните прекурсори също притежават биологичен ефект, макар и по-слаб от съответните крайни хормони, и при отделянето им в по-големи количества могат да предизвикат клинична симптоматика. Задълбочени хормонални и хистохимични изследвания при пациентите с клинично неактивни надбъбречни тумори разкриват различни нарушения в активността на ензимите на стероидогенезата и в нивата на стероидните прекурсори (13). Намалена активност на 21-хидроксилаза, установена чрез повишен отговор на 17-ОН прогестерона към стимулация с АКТХ, се открива в до 70% от случаите с надбъбречни инциденталомии (15, 17). Налице са и данни за нарушения в 11- β хидроксилазата (12). Понижените стойности на дехидроепиандростерон сулфата (ДХЕАС), които често се наблюдават при пациентите с хормононескерттиращи надбъбречни тумори, могат да се дължат на нарушена активност на 17-20 лиаза (2, 18). Имунохистохимичното изследване при оперирани пациенти в редица случаи установява атрофия на незасегнатата част от кората. Това показва, че автономната секреция на хормони от глюкокортикоидния път, макар и недостатъчна да предизвика клинични и лабораторни промени, които биха били доловими с рутинните методи, би могла да промени регулацията на хипоталамо-хипофизарната ос като потисне АКТХ и/или кортикотропин релийзинг хормона (КРХ), което да до-

веде до наблюдаваните промени (14).

Целта на настоящето проучване бе да се изследват нивата на кортизола, 11-дезоксикортизола, 17-ОН прогестерона и ДХЕАС при пациентите с клинично неактивни надбъбречни аденоми.

Пациенти и методи

В проучването бяха включени 148 лица, разделени в две групи:

- 88 пациента с надбъбречни инциденталомии и
- 60 здрави лица.

Диагнозата надбъбречен инциденталом бе поставена при наличие на КТ или ЯМР данни за обемна формация в областта на надбъбречните жлези, открита случайно при изследване по повод, който не е свързан с оценка на надбъбречната функция. Освен стандартните биохимични изследвания, включващи кръвна захар, липиден профил, пикочна киселина и креатинин, при пациентите с надбъбречен инциденталом бяха проведени тестове за определяне на хормоналната продукция. За изключване на хиперкортизолизъм се изследваха нивата на свободен кортизол в 24-часова урина, циркадианният ритъм на серумния кортизол в 8 ч и 24 ч, както и стойностите на плазмения АКТХ. При клинично съмнение и/или патологични резултати от тези изследвания бе провеждан и тест с експресен блокаж с 1 мг Дексаметазон с проследяване на нивата на кортизола. За изключване на диагнозата феохромоцитом се изследваха нивата на метанефрините и норметанефрините в 24-часова урина. За определяне на минералкортикоидната продукция бяха изследвани плазмената ренинова активност (ПРА) и серумния алдостерон в седящо положение на пациента след 30 мин. покой, като предварително бе преустановен прием на антихипертензивни медикаменти, които влияят на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

За да се избегне влиянието на яйчниковата стероидогенеза, стойностите на 17-

ОН прогестерона бяха изследвани само при мъже и жените след менопауза.

Лабораторни анализи

Определянето на биохимични показатели се извърши по стандартни методи. Кръвните проби за изследване на стероидните прекурсори бяха охладени и центрофугирани при температура 2-4°C, а отделеният серум бе съхраняван при -80°C до момента на изследването. 11-дезоксикортизол бе изследван в кръвен серум по радиоимунологичен метод (RIA) с реактиви на фирма DiaSource ImmunoAssays SA, Белгия с аналитична чувствителност 0,32 нмол/л и точност – коефициент на грешка на вътрешния анализ (intraassay variation) 5,2% и коефициент на междуаналитична грешка (interassay variation) 11,5%. 17-ОН прогестерон бе определян в кръвен серум чрез RIA с реактиви на фирма Immunotech SAS, Франция с аналитична чувствителност 0,14 нмол/л и коефициенти на грешка на вътрешния анализ и междуаналитична грешка съответно 7,2% и 5,6%. ДХЕАС бе определен по RIA методика с реактиви на фирмата Immunotech SAS, Франция. Аналитичната чувствителност на метода бе 0,162 μмол/л, а показателите за точността – 7,4 % и 10,6% съответно за коефициент на грешка на вътрешния анализ и междуаналитична грешка. За оценка на активността на 11-β-хидроксилазата и 21-хидроксилазата бе използвано съответно съотношението на 11-дезоксикортизол/кортизол и 17-ОН прогестерон/11-дезоксикортизол.

Статистически анализ

Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на статистически пакет SPSS 17,0, при ниво на значимост $p < 0,05$. Сравнението на качествените показатели бе извършено чрез Chi-square тест. Тестът на Kolmogorov-Smirnov беше използван, за да се изследва нормалността на разпределението при количест-

вените показатели. При нормално разпределение на данните при сравнение на две групи пациенти анализът се извърши с помощта на Student's t test и резултатите са представени като средна \pm SD. Корекцията на резултатите спрямо пола и възрастта на пациентите бе направена чрез мултифакторен регресионен анализ. Тестът на Mann-Whitney беше използван при анализа на данни между две групи с разпределение, което не е нормално, а резултатите са представени като медиана и interquartile range. При корелационния анализ на зависимостта между два показателя бе използван коефициентът на Pearson.

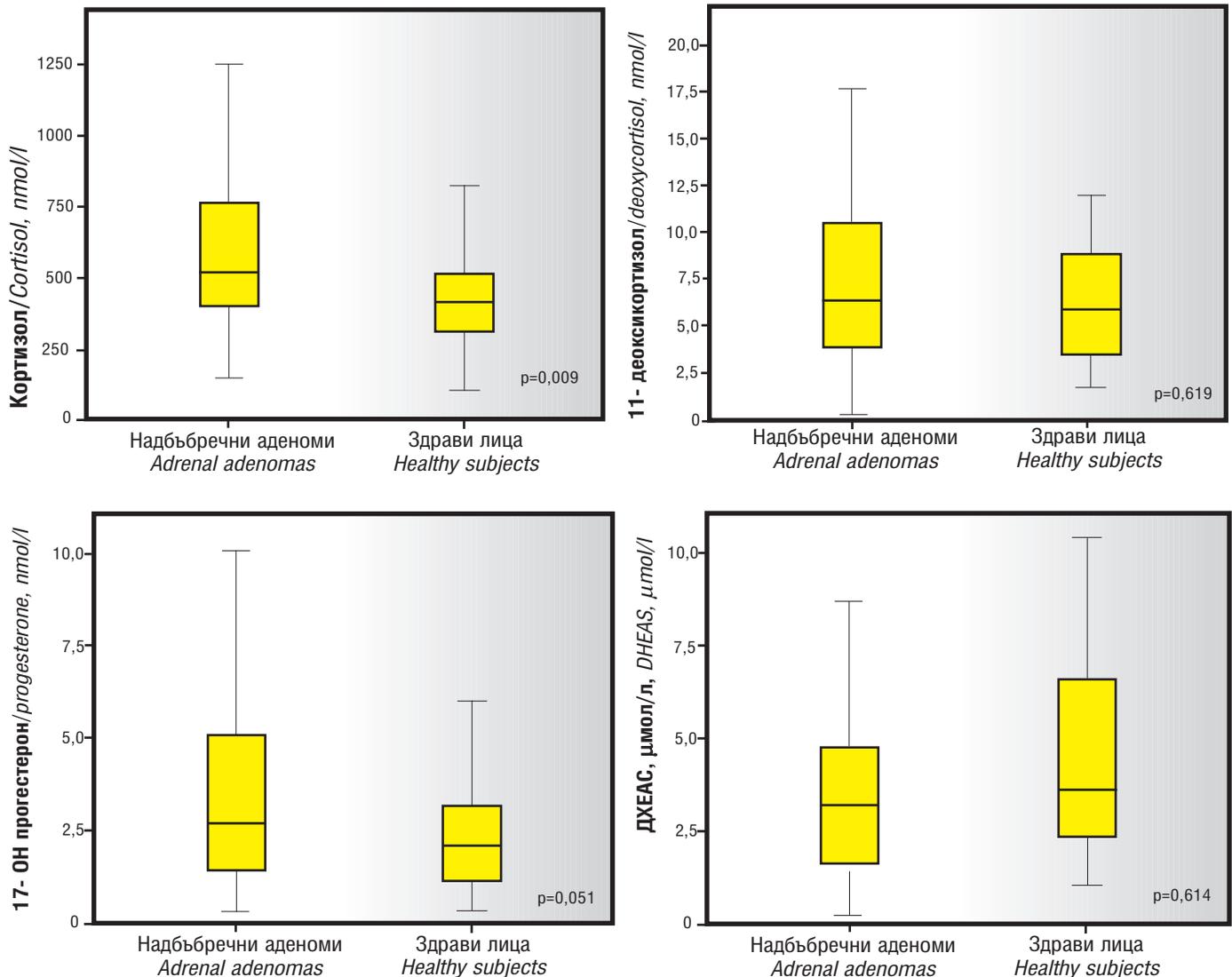
Резултати

Сравнението на клиничните, биохимични и хормонални резултати на пациентите с надбъбречни инциденталомии и здравите лица е представено на Таблица 1. Пациентите с надбъбречни аденомии бяха по-възрастни от здравите контроли и имаха по-голям BMI, по-високи стойности на кръвната глюкоза, триглицеридите и пикочната киселина, като разликите бяха статистически значими. По отношение на останалите показатели не се установиха статистически сигнификантни различия.

Стойностите на кортизола, 11-дезоксикортизола, 17-ОН прогестерона, ДХЕАС и АКТХ бяха сравнени при двете групи. Поради разликите във възрастта и в съотношението по пол в групите стойностите на нивата на значимост бяха коригирани по пол и възраст. Статистически значима разлика между двете групи се установи само по отношение на нивата на кортизола – 601 ± 308 нмол/л vs. 456 ± 212 нмол/л ($p=0,009$) съответно при пациентите с надбъбречни инциденталомии и здравите контроли. По-високи стойности при пациентите с надбъбречни аденомии бяха установени и за 17-ОН прогестерона, но разликата не достигна статистическа достоверност – $3,5 \pm 2,8$ vs. $2,8 \pm 3,3$ нмол/л ($p=0,051$). По отношение на останалите

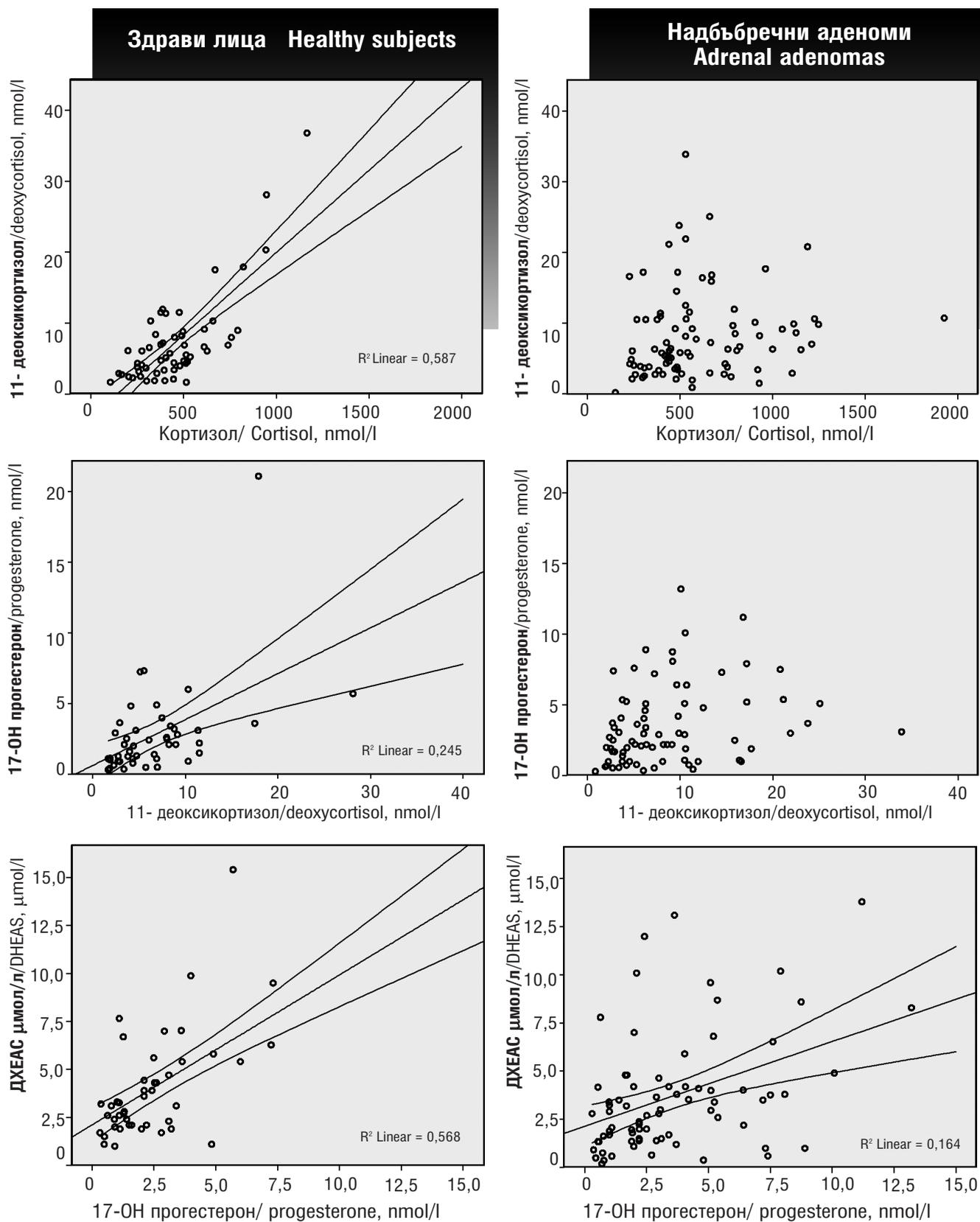
стероидни хормони – 11-деоксикортизол и ДХЕАС, както и по отношение на АКТХ, разликите в групите не бяха статистически значими – $8,23 \pm 6,19$ vs. $7,3 \pm 6,26$ нмол/л ($p=0,619$) за 11-дезоксикортизола, $3,94 \pm 3,13$ vs. $4,68 \pm 3,33$ мкмол/л ($p=0,614$) за ДХЕ

АС и $5,7 \pm 6,1$ vs. $5,6 \pm 2,8$ нмол/л ($p=0,926$) за АКТХ съответно при надбъбречните инциденталомии и здравите лица. Сравнението на нивата на стероидните хормони е представено на Фигура 1.



Фигура 1. Стойности на кортизол, 11-деоксикортизол, 17-ОН прогестерон и ДХЕАС при пациенти с надбъбречни аденоми и здрави контроли.

Figure 1. Cortisol, 11-deoxycortisol, 17-OH progesterone and DHEAS values in patients with adrenal adenomas and healthy controls.



Фигура 2. Зависимост между серумните нива на стероидните прекурсори при здравите лица и пациентите с надбъбречни аденоми.

Figure 2. Relationship between the steroid precursors in healthy subjects and patients with adrenal adenomas.

Таблица 1. Клинични и биохимични показатели при пациентите с надбъбречни аденومي и здравите лица.

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of patients with adrenal adenomas and healthy subjects.

Показател Variable	Надбъбречни аденоми, n=88 Adrenal adenomas, n=88	Здравни лица, n=60 Healthy subjects, n=60	p
Възраст, години/Age, years	56 (48-61)	50 (42-57)	0,001
Мъже, % /Men, %	31 (35,2 %)	16 (26,7%)	0,272
ИТМ, кг/м², BMI, kg/m²	28,8 ± 5,6	26,4 ± 3,9	0,006
Глюкоза, ммол/л Glucose, mmol/l	5,8 ± 1,1	5,3 ± 0,9	0,002
Холестерол, ммол/л Cholesterol, mmol/l	5,26 ± 1,19	5,29 ± 1,2	0,866
Триглицериди, ммол/л Triglycerides, mmol/l	1,27 (0,9-1,9)	1,03 (0,7-1,6)	0,042
Креатинин, μмол/л Creatinine, μmol/l	63,4 ± 13	63,2 ± 13	0,958
Пикочна киселина, μмол/л Uric acid, μmol/l	311 ± 94	265 ± 71	0,002
К⁺, ммол/л, К⁺, mmol/l	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,4	0,127
Уринни метанефрини, нг/24ч Urinary metanephrines, ng/24 h	92 (58-135)	76 (41-140)	0,204
Уринни норметанефрини, нг/24 ч Urinary normetanephrines, ng/24 h	321 (210-485)	361 (267-457)	0,647

Таблица 2. Сравнение между съотношенията на 11-деоксикортизол/кортизол и 17-ОН прогестерон/11-деоксикортизол при пациентите с надбъбречни аденومي и здравите лица.

Table 2. Comparison of 11-deoxycortisol/cortisol and 17-OH progesterone/11-deoxycortisol ratio in patients with adrenal adenomas and healthy subjects.

	Надбъбречни аденومي Adrenal adenomas	Здравни лица Healthy subjects	p
11-деоксикортизол/кортизол 11-deoxycortisol/cortisol	0,016 ± 0,014	0,015 ± 0,008	0,793
17-ОН прогестерон/11-деоксикортизол 17-OH progesterone/11-deoxycortisol	0,53 ± 0,45	0,46 ± 0,37	0,358

При анализа на зависимостта между отделните стероидни прекурсори при здравите лица се установиха статистически значими връзки между всички изследвани показатели. Най-силна бе зависимостта между нивата на 11-дезоксикортизола и крайния продукт кортизол – $r = 0,766$ ($p < 0,001$). Значими взаимовръзки се регистрираха и при стойностите на ДХЕАС – 17-ОН прогестерон, както и между 17-ОН прогестерона и 11-деоксикортизола – $r = 0,753$ ($p < 0,001$) и $r = 0,495$ ($p < 0,001$) съответно. Не се откри статистически значима зависимост между нивата на АКТХ и който и да е от стероидните прекурсори. За разлика от здравите лица, при пациентите с надбъбречни аденоми не се установи връзка между стойностите на 11-дезоксикортизола и кортизола – $r = 0,138$ ($p = 0,2$). Значително по-слаби бяха и зависимостите между 17-ОН прогестерона и 11-дезоксикортизола и между ДХЕАС и 17-ОН прогестерона – $r = 0,266$ ($p = 0,019$) и $r = 0,405$ ($p < 0,001$) (Фигура 2).

Съотношенията на 11-деоксикортизол/кортизол и 17-ОН прогестерон/11-дезоксикортизол бяха използвани за преценка на активността на ензимите 11- β -хидроксилаза и 21-хидроксилаза. При анализа на тези съотношения при двете изследвани групи не се откриха статистически значими разлики (Таблица 2).

Дискусия

Въпреки че около 20% от случайно откритите надбъбречни аденоми притежават явни или субклинични хормонални нарушения, при по-голямата част от тях биохимичните и хормонални изследвания не могат да открият отклонения от нормалната хормоналната секреция (9). Все повече се утвърждава схващането, че тези привидно неактивни „инциденталомии“ всъщност притежават способността за хормонална продукция и характеристиките ѝ в немалка част от случаите показват различни отклонения в регулацията и производството на хормони. Имунохистохимич-

ният анализ на стероидогенните ензими при 15 случая на малки случайно открити надбъбречни аденоми при безсимптомни пациенти показва, че при всички случаи са експресирани всички ензими от стероидогенезата в различна степен, а при 12 от случаите са установени нарушения в прекурсорите на хормоните или техните метаболити (14). Редица проучвания сред такива „хормононесекретиращи“ надбъбречни аденоми показват повишена честота на сърдечносъдови и метаболитни заболявания като артериална хипертония, захарен диабет тип 2, затлъстяване и метаболитен синдром (4, 5). Тези данни се потвърдиха и от резултатите от настоящето проучване, при което пациентите с надбъбречни аденоми бяха със значимо по-висок BMI и имаха влошени метаболитни показатели (по-висока кръвна глюкоза, триглицериди и пикочна киселина) в сравнение със здравите контроли. Автономна свръхсекреция на глюкокортикоиди бе изключена при всички пациенти с надбъбречни инциденталомии чрез изследване на сумарната 24-часова кортизолова екскреция, наличието на запазен циркадианен ритъм на серумния кортизол и потискането му в хода на супресионния тест с 1 мг Дексаметазон. Въпреки това при пациентите с надбъбречни тумори се установиха значимо по-високи стойности на серумния кортизол в сравнение със здравите лица, без да излизат извън референтните граници. Липсата на значими корелационни зависимости между последователните стероидни прекурсорни хормони от глюкокортикоидната синтеза при пациентите с надбъбречни инциденталомии би могла да се дължи на лекостепенни нарушения в активността на ензимите 21-хидроксилаза и 11- β хидроксилаза. Наистина, повишеният отговор на 17-ОН прогестерона след стимулация с АКТХ, свидетелстващ за наличие на 21-хидроксилазен дефицит, се приема за едно най-честите хормонални нарушения при пациентите с хормононесекретиращи аденоми, като честотата му варира в широки гра-

ници в различните серии -17-70% (7). Тези значителни вариации най-вероятно се дължат на сравнително малкия брой пациенти в проучванията, както и на липсата на утвърдени критерии за патологичен отговор. От друга страна, редица изследвания не установяват мутации на гена за CYP21 при надбъбречни аденони (3, 12), което показва, че дефицита на 21-хидроксилазата не участва в патогенезата на тези тумори, а по-скоро повишената реактивност на 17-ОН прогестерона е знак за функционални нарушения на стероидогенезата в самата туморна тъкан. Резултатите от нашето проучване също не предполагат наличие на дефицит на 11- β хидроксилазата и 21-хидроксилазата при пациентите с надбъбречни аденони, тъй като не се установиха повишени съотношения на 11-деоксикортизол/кортизол и 17-ОН прогестерон/11-деоксикортизол. Нещо повече, сигнификантно по-високите стойности на крайния продукт-кортизола и липсата на повишение при прекурсорните хормони по-скоро говори за общо повишение на активността на ензимите в глюкостероидния път. Тъй като не установихме значими разлики в нивата на АКТХ между двете групи, тази повишена стероидогенеза би могла да се дължи на повишен отговор на туморната тъкан към физиологичните стимули. От друга страна, съществуват данни, че клетките на надбъбречно-коробите аденони експресират рецептори за кортикотропин-релийзинг хормон (КРХ), като при кортизол-продуциращите тумори това повишение достига 10 до 60 пъти, а при „хормонесекретиращите“ 6 до 10 пъти от нивата при нормалните надбъбречни жлези (19). Наскоро бе установено, че първично надбъбречните форми на синдрома на Кушинг се характеризират с автономна кортизолова секреция, която се регулира не от АКТХ, а посредством аберадна експресия на различни рецептори, свързани с G-протеини (1, 6). Тези ектопични рецептори стимулират стероидогенезата чрез същите cAMP зависими механизми, както нормалните рецептори за АКТХ, и могат да

включват рецептори за глюкозо-зависимия инсулинотропен пептид (GDIP), β -адренергични рецептори, рецептори за вазопресин, серотонин и глюкагон. Възможно е подобна ектопична експресия да съществува в по-лека степен и при клинично неизявените надбъбречни аденони и да бъде причина за наблюдаваната повишена активност на стероидогенезата. На този етап, обаче, не са провеждани проучвания, които да установят наличието или липсата на такива рецептори при надбъбречните инциденталони.

В заключение, изследването на стероидните прекурсори показва лекостепенни нарушения в стероидогенезата при пациентите с надбъбречни инциденталони, дължащи се вероятно на повишена ензимна активност. За изясняване на патогенетичните механизми, които ги предизвикват, са необходими допълнителни проучвания. Поради дискретния характер на тези нарушения рутинното определяне на всички стероидни прекурсори и техните съотношения не би било оправдано при всички пациенти със случайно установени надбъбречни аденони. От друга страна те биха могли да бъдат отговорни за повишената честота на сърдечносъдови и метаболитни заболявания при тези пациенти и затова трябва да се имат предвид при оценката на терапевтичното поведение.

Проучването е осъществено с подкрепата на Медицински университет – София, по проект № 10-Д, договор № 7-Д/2009 г.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Янева, М., А. Еленкова, З. Абаджиева, Г. Кирлилов, А. Лакроа, С. Захариева. Резултати от тестване *in vivo* за ектопични хормонални рецептори при надбъбречни форми на синдрома на Кушинг. *Ендокринология*. 2008;13(2):84-91.

2. **Bernini, G. P., G. F. Argenio, M. S. Vivaldi, A. Moretti, P. Miccoli, P. Iacconi, A. Magagna, A. Salvetti.** Utility of plasma dehydroepiandrosterone sulphate determination in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(6):365-71.
3. **Beuschlein, F., E. Schulze, P. Mora, H. P. Gensheimer, C. Maser-Gluth, B. Allolio, M. Reincke.** Steroid 21-hydroxylase mutations and 21-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2585-8.
4. **Cook, D. M., D. L. Loriaux.** The incidental adrenal mass. *Am J Med.* 1996;101(1):88-94.
5. **Kloos, R. T., M. D. Gross, I. R. Francis, M. Korobkin, B. Shapiro.** Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84.
6. **Lacroix, A., I. Bourdeau, A. Lampron, T. L. Maz-zuco, J. Tremblay, P. Hamet.** Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):1-15.
7. **Mantero, F., G. Arnaldi.** Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):141-6.
8. **Midorikawa, S., H. Sanada, S. Hashimoto, T. Suzuki, T. Watanabe, H. Sasano.** Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas: study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. *Endocr J.* 2001;48(2):167-74.
9. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19(2):1-25.
10. **Peppia, M., E. Boutati, C. Koliaki, N. Papaefstathiou, E. Garoflos, T. Economopoulos, D. Hadjidakis, S. A. Raptis.** Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism.* 2010;59(10):1435-41.
11. **Reincke, M., M. Fassnacht, S. Vath, P. Mora, B. Allolio.** Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res.* 1996;22(4):757-61.
12. **Reincke, M., M. Peter, W. G. Sippell, B. Allolio.** Impairment of 11 beta-hydroxylase but not 21-hydroxylase in adrenal „incidentalomas“. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(2):196-200.
13. **Sadoul, J. L., B. Kezachian, S. Altare, Y. Hadjali, B. Canivet.** Apparent activities of 21-hydroxylase, 17alpha-hydroxylase and 17,20-lyase are impaired in adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(3):238-45.
14. **Suzuki, T., H. Sasano, T. Sawai, K. Tsunoda, T. Nisikawa, K. Abe, K. Yoshinaga, H. Nagura.** Small adrenocortical tumors without apparent clinical endocrine abnormalities. Immunolocalization of steroidogenic enzymes. *Pathol Res Pract.* 1992;188(7):883-9.
15. **Terzolo, M., G. Osella, A. Ali, G. Borretta, G. P. Magro, A. Termine, P. Paccotti, A. Angeli.** Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):740-4.
16. **Terzolo, M., A. Pia, A. Ali, G. Osella, G. Reimondo, S. Bovio, F. Daffara, M. Procopio, P. Paccotti, G. Borretta, A. Angeli.** Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):998-1003.
17. **Toth, M., K. Racz, E. Glaz.** Increased plasma 17-hydroxyprogesterone response to ACTH in patients with nonhyperfunctioning adrenal adenomas is not due to a deficiency in 21-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3756-7.
18. **Toth, M., K. Racz, I. Varga, V. Adleff, C. Jakab, L. Futo, R. Kiss, E. Glaz.** Plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with hyperfunctioning and non-hyperfunctioning adrenal tumors before and after adrenal surgery. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(3):290-5.
19. **Willenberg, H. S., M. Haase, C. Papewalis, M. Schott, W. A. Scherbaum, S. R. Bornstein.** Corticotropin-releasing hormone receptor expression on normal and tumorous human adrenocortical cells. *Neuroendocrinology.* 2005;82(5-6):274-81.
20. **Zeiger, M. A., G. B. Thompson, Q. Y. Duh, A. H. Hamrahan, P. Angelos, D. Elaraj, E. Fishman, J. Kharlip.** The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15 Suppl 1:1-20.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Владимир Василев
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
Клиника по хипофизарни, надбъбречни и
гонадни заболявания
ул. Здраве 2, София 1431 E-mail: drvvv@mail.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vladimir Vasilev MD
USHATE „Acad. Ivan Penchev“
Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: drvvv@mail.bg

Гликираният хемоглобин A1c като диагностично средство при захарен диабет и преддиабет

Цветалина Танкова, Невена Чакърова, Лилия Даковска, Илиана Атанасова
Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,
Медицински Университет, София

Glycated Haemoglobin A1c as a Diagnostic Tool in Diabetes and Prediabetes

Tsvetalina Tankova, Nevena Chakarova, Lilya Dakovska, Iliana Atanassova
Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

През последните години нараства необходимостта от разработване на стратегии за скрининг и диагноза на захарен диабет, които ще позволят ефективно рано установяване на заболяването. Целта на настоящото проучване е да се изследва HbA_{1c} при лица с различен глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НПТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД) и да се направи оценка на потенциалната роля на HbA_{1c} като диагностично средство за диабет и преддиабет.

Изследвани са 2134 лица (899 мъже и 1235 жени), на възраст 50,3±13,9 години и

Abstract

During recent years there is an increasingly recognized need to develop strategies for diabetes screening and diagnosis that will allow effective early disease detection. The aim of the present study is to assess HbA_{1c} in subjects with different glucose tolerance – normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed diabetes (NDD) and to evaluate the potential role of HbA_{1c} as a diagnostic tool for undetected diabetes and prediabetes.

A total of 2134 subjects (899 males and 1235 females), of mean age 50,3±13,9 years and mean BMI 29,5±6,2 kg/m² were included in the study. According to glucose tolerance they were divided into 4 groups – 1198 with

среден ИТМ $29,5 \pm 6,2$ кг/м², които са разпределени в 4 групи – 1198 с НормГТ, 313 с НГТ, 241 с НГТ и 382 с НЗД. При всички участници е проведен ОГТТ, като категориите на глюкозен толеранс са определени според критериите на СЗО (2006). Плазмената глюкоза на гладно и на 2-я час е изследвана по хексокиназен ензимен метод. HbA_{1c} е изследван чрез имуно-турбидиметричен метод. Анализът на данните е осъществен с SPSS 17.0. За оценка на специфичността и чувствителността на HbA_{1c} за диагноза на предиабет и диабет е използван анализ с ROC криви.

Установи се значимо по-високо ниво на HbA_{1c} при НГТ ($5,72 \pm 0,61\%$), НГТ ($5,84 \pm 0,63\%$) и НЗД ($7,5 \pm 1,69\%$) в сравнение с НормГТ ($5,23 \pm 0,65\%$) ($p < 0,0001$). НГТ и НГТ показаха значимо по-нисък HbA_{1c} спрямо НЗД ($p < 0,0001$), като лицата с НГТ демонстрираха значимо по-висок HbA_{1c} спрямо НГТ ($p = 0,02$). Установи се значима положителна корелация между HbA_{1c} и плазмена глюкоза на гладно ($r = 0,78$, $p < 0,001$) и на 2-а час ($r = 0,76$, $p < 0,001$). ROC анализът показва силна зависимост между HbA_{1c} и недиагностициран диабет, с площ под ROC кривата (AUC-ROC) $0,958$ (95% CI: $0,946-0,970$), както и предиабет – AUC-ROC $0,729$ (95% CI: $0,702-0,755$). Установи се оптимална стойност на HbA_{1c} за диагноза на диабет $6,1\%$, с чувствителност 86% и специфичност 92% . Оптималната диагностична стойност на HbA_{1c} за предиабет е $5,5\%$, с чувствителност 71% и специфичност 64% .

В заключение, HbA_{1c} се оказва полезно, надеждно и удобно средство за идентифициране на лица с предиабет и диабет и трябва да се има предвид при разработване на стратегии за скрининг и диагноза на захарен диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: HbA_{1c}, диагноза, диабет, предиабет

NGT, 313 with IFG, 241 with IGT and 382 with NDD. All participants underwent a standard OGTT; categories of glucose tolerance were defined according to 2006 WHO criteria. Fasting and 2-hour plasma glucose was measured by a hexokinase enzyme method. HbA_{1c} was measured by an immunoturbidimetric method. Statistical analysis of data was performed by SPSS 17.0. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to examine the sensitivity and specificity of HbA_{1c} for detecting diabetes and prediabetes.

HbA_{1c} was significantly higher in all groups with altered glucose tolerance – $5,72 \pm 0,61\%$ in IFG, $5,84 \pm 0,63\%$ in IGT and $7,5 \pm 1,69\%$ in NDD as compared to NGT – $5,23 \pm 0,65\%$ ($p < 0,0001$). There was significant difference in HbA_{1c} between the two prediabetic states ($p = 0,02$); HbA_{1c} of both groups being significantly lower as compared to NDD ($p < 0,0001$). Significant positive correlation was established between HbA_{1c} and both fasting ($r = 0,78$, $p < 0,001$) and 2-hour plasma glucose ($r = 0,76$, $p < 0,001$). ROC analysis demonstrated strong correlation between HbA_{1c} and undiagnosed diabetes, with an area under the ROC curve (AUC-ROC) of $0,958$ (95% CI: $0,946-0,970$), as well as with undiagnosed prediabetes – AUC-ROC of $0,729$ (95% CI: $0,702-0,755$). The optimal cut-off level of HbA_{1c} for diagnosis of diabetes was $6,1\%$ with a sensitivity of 86% and specificity of 92% . The optimal cut-off level of HbA_{1c} for undiagnosed prediabetes (IFG and IGT) appeared to be $5,5\%$ with a sensitivity of 71% and specificity of 64% .

In conclusion, HbA_{1c} appears to be a useful, convenient and reliable tool for identifying subjects with prediabetes and diabetes and it should be considered in the development of diagnostic strategies.

KEY WORDS: HbA_{1c}, diagnosis, diabetes, prediabetes

Увод / Introduction

Около 30-40% от хората с диабет по света са недиагностицирани. 25% от пациентите с новодиагностициран диабет имат вече усложнения на заболяването – диабетна ретинопатия, микроалбуминурия или диабетна невропатия, което е изчислено, че отговаря на период от около 7 години между изявата на захарен диабет тип 2 и поставянето на диагнозата му (12,13).

Установено е наличие на микроаскуларни и макроаскуларни увреждания дори при хора с предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (5,10,18,28). Всичко това е в подкрепа на необходимостта от навременно и ефективно установяване на диабет и предиабет.

Според съвременните препоръки на СЗО (2006), диагнозата на захарния диабет се поставя на базата на стойностите на плазмената глюкоза на гладно или на 2-я час в хода на ОГТТ. Приложението на настоящите критерии, обаче, често създава редица проблеми в практиката, като например изискването пациентът да проведе изследване на гладно след поне 8-часово гладуване (32). Освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия или с наличие на симптоми, диагноза не може да му бъде поставена, ако той се яви за консултация след прием на храна. Необходимостта от вземане на кръв на гладно може да се окаже сериозна пречка за откриване на недиагностициран диабет, с което се отлага установяването на диабета и това допринася за повишена заболяемост и смъртност. Без съмнение, изследването на нивото на плазмената глюкоза е най-широко достъпното изследване, но през последните години се търсят по-удобни и практични методи, които да позволяват ефективно навременно откриване на захарния диабет, както и да очертаят мястото на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) като диагностично средство при диабет (26,27).

Гликираният хемоглобин отразява

средната плазмена глюкоза за предшестващите три месеца в еднократно измерване, което може да бъде проведено по всяко време на деня и не налага специална подготовка. Изследването на HbA_{1c} изисква венозна кръв, или в някои случаи дори капилярна кръв, без значение от времето след последния прием на храна (29).

Последните препоръки на Световната Здравна Организация (32) не приемат използването на хемоглобин A1c (HbA_{1c}) като диагностично средство, най-вече поради това, че се счита за недостатъчно стандартизиран и нечувствителен метод. Въпреки че в референтните лаборатории по света е установена точност при измерването на HbA_{1c} от порядъка на тази при измерване на плазмена глюкоза, съответствието на стойностите му в различни лаборатории по света остава проблем (8). Трябва да се има предвид, че редица фактори оказват влияние върху нивото на HbA_{1c} – хемоглинопатии, анемии, възраст, индивидуални вариации в скоростта на гликиране на протеините, прием на медикаменти, уремия, алкохолизъм, повишени нива на триглицериди, хипербилирубинемия, бременност (25).

През 2009г. Международен експертен комитет, на базата на установени и нови епидемиологични данни, препоръча използването на HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ за диагноза на захарен диабет (15). През 2010г. Американската Диабетна Асоциация публикува „Стандарти за медицински грижи при захарен диабет,“ в които към утвърдените критерии за диагноза на заболяването, базиращи се на стойностите на плазмената глюкоза, добави като самостоятелен критерий и ниво на HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (1,2). Посочено е, че изследването трябва да е проведено с лабораторен метод, който е сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (National Glycohemoglobin Standardization Program) и стандартизиран съобразно методът на проучването DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (3,4).

Предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са категории, свързани с неколкосткратно повишен риск за прогресия в захарен диабет, а както все повече се обръща внимание и на значимо по-висок сърдечно-съдов риск. Независимо, че предиабет не е заболяване, според препоръките на СЗО от 2006 година, към лицата с това състояние е необходим комплексен подход за оценка на гликемията в рамките на цялостния сърдечно-съдов риск (32). Американската Диабетна Асоциация препоръчва ниво на HbA_{1c} 5,7% -6,4% да се приема като фактор за повишен риск за бъдещо развитие на захарен диабет (2,4).

Целта на настоящото проучване е да се изследва нивото на HbA_{1c} при лица с различна степен на глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД) и да се направи оценка на потенциалната роля на HbA_{1c} като диагностично средство за недиагностициран захарен диабет и предиабет (НГГ и НГТ).

Материал / Material

Изследвани са общо 2134 лица – 1235 жени и 899 мъже, на средна възраст 50,3±13,9 години (от 15 до 89 години), със среден ИТМ 29,5±6,2 кг/м² и с повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2. Набирането на участниците е осъществено в Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, София, през периода април 2006г. – октомври 2010г. Повишен риск за развитие на захарен диабет е приеман при наличието на поне един от следните основни рискови фактори: първостепенен родственик със захарен диабет, наднормено тегло или затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, предшестващо установяване на повишена кръвна захар, анамнеза за гестационен диабет, раждане на едър плод (с тегло ≥ 4кг).

В изследването не участват лица с установен захарен диабет тип 2, както и ли-

ца, приемащи перорални антидиабетни медикаменти.

Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие след подробно обяснение на целите, методите и рисковете от участието в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика. Проучването е одобрено от Етичната комisia на Медицински Университет, София.

Memogu / Methods

Използван е анкетен метод, като участниците са интервюирани относно фамилна анамнеза, съпътстващи заболявания, прием на медикаменти, данни за сърдечно-съдови рискови фактори. За всеки участник е попълнен и въпросник – индивидуален рисков индекс (FINDRISC), за идентифициране на лицата с повишен риск за развитие на диабет тип 2, разработен от Националния институт по обществено здраве във Финландия през 2001г., с 8 въпроса (0-26 точки), даващ информация за и определящ степента на риска за развитие на захарен диабет тип 2 през следващите 10 години (16). Приложени са антропометрични методи – измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (ИТМ); измерване на обиколка на талия - в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачната криста.

При всички участници е проведен орален-глюкозотолерансен тест (ОГТТ) – при стандартни условия – сутрин на гладно, след 10-12 часово нощно гладуване, със 75г глюкоза на прах, разтворена в 250-300 мл вода и изпита в рамките на 5 минути. По време на провеждане на теста изследваните не е извършвал физическа активност, не е приемал храна и напитки и не е пушил. При наличие на редовна медикаментозна терапия (напр. антихипертензивна), тя е приемана след приключване на изследването. Поне 3 дни преди изследването участниците не са ограничавали приема на въглехидрати в диетата (31). Категориите на

глюкозен толеранс са определени според критериите на СЗО от 2006г. (32).

Плазмената глюкоза в хода на ОГТТ – на гладно и на 120 минута е изследвана по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), аналитична чувствителност на метода 0,03 ммол/л.

HbA_{1c} е изследван чрез имуно-турбидиметричен метод (COBAS INTEGRA 400, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) в цяла кръв.

Липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) на гладно е изследван по ензимен колориметричен тест (Roche Diagnostics), аналитична чувствителност на метода за холестерол – 0,009 ммол/л, за HDL-холестерол – 0,01 ммол/л, за триглицериди – 0,04 ммол/л. LDL-холестерол е изчислен по формулата на Friedewald.

Разпределението на телесната мастна маса и площта на висцералната мастна маса в см² са изследвани с професионален анализатор на телесен състав (InBody 720, САЩ), използващ осемточков мултицветен биоимпедансен анализ.

Артериалното налягане е измервано при стандартни условия – двукратно, в седнало положение, след 5 минутна почивка, с ръчен сфингоманометър с интервал от 5 минути между отделните измервания.

Обработката и анализът на данните са извършени със статистически пакет SPSS версия 17,0 (SPSS, Chicago, USA). Резултатите са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. За сравнение на постоянни променливи между групите с НормГТ, НГГ, НГТ и НЗД е използван Т-тест на Стюдънт (Student's t-tests) и едномерен вариационен анализ (one-way ANOVA). При сравнение между повече от две групи (при множествени сравнения) е прилагана корекцията на Bonferroni. За статистически значимо е приемано $p < 0,05$. Проведен е и корелационен анализ между различни показатели. За оценка на специфичността и чувствителността на HbA_{1c}

за установяване на недиагностициран предиабет и захарен диабет е използван анализ с ROC (Receiver operating characteristic) криви. Чувствителността (вероятността тестът да е положителен при лица, които ще развият предиабет и захарен диабет в бъдеще) и специфичността (вероятността тестът да е негативен при лица, които няма да развият предиабет и захарен диабет) с 95% доверителен интервал (CI) са изчислени за всяка стойност на HbA_{1c} при лицата, които са се оказали с предиабет и диабет спрямо лицата без предиабет и диабет. Представени са ROC криви, като на абсцисата е представена 1-специфичността (фалшиво-положителната стойност), а на ординатата е представена чувствителността. Колкото по-точно дискриминиращ е тестът, толкова по-стръмна е възходящата част на кривата и толкова по-голяма е площта под ROC кривата (AUC-ROC), като върхът на кривата се явява оптималната прагова стойност.

Резултати / Results

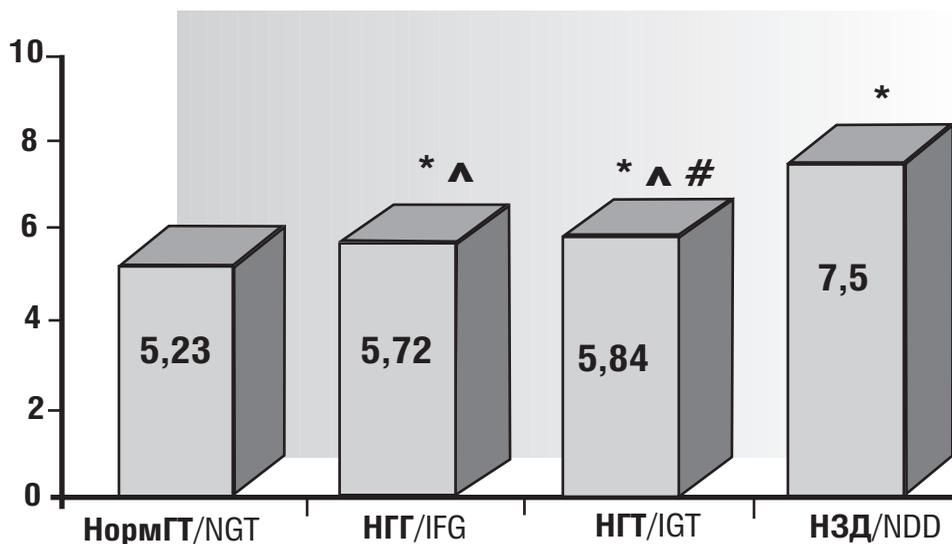
При всички участници в срезовото проучване е проведено изследване на глюкозния толеранс чрез ОГТТ, като степента на глюкозен толеранс е определена на базата на критериите на СЗО (2006) (32). При 56,6% от изследваните лица се установи нормален глюкозен толеранс, а при 43,4% – отклонение в глюкозния толеранс – предиабет (НГГ или НГТ) или новооткрит захарен диабет (НЗД). Така според глюкозния толеранс участниците в проучването са разпределени в четири групи – 1198 с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), 313 с нарушена гликемия на гладно (НГГ), 241 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и 382 с новооткрит захарен диабет (НЗД). Основните характеристики на лицата в четирите групи са представени на Таблица 1. Установи се значимо по-високо ниво на HbA_{1c} и при трите групи с нарушение на глюкозния толеранс – НГГ, НГТ и НЗД спрямо групата с нормален глюкозен толеранс ($p < 0,0001$). И двете групи с предиабет

Таблица 1. Основни характеристики (брой, пол и средна възраст) на участниците в различните групи – с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД).

Table 1. Main characteristics (number, gender and mean age) of the participants in the different groups - with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-detected diabetes (NDD).

	Брой Number	Жени Females	Мъже Males	Средна възраст (гог) Mean age (years)
НормГТ/NGT	1198	773	408	6,51±14,63
НГГ/IFG	313	189	119	51,46±11,9*
НГТ/IGT	241	152	87	54,59±13,69* ^
НЗД/NDD	382	201	185	55,78±12,43* #

* p<0.0001 vs НормГТ, # p<0.0001 vs НГГ, ^ p<0.01 vs НГГ



* p<0,0001 vs НормГТ; ^ p<0,0001 vs НЗД; # p=0,02 vs НГГ

Фигура 1. Средни стойности на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) при различните групи – с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новодиагностициран захарен диабет (НЗД).

Figure 1. Mean values of HbA_{1c} in the different groups – with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-detected diabetes (NDD).

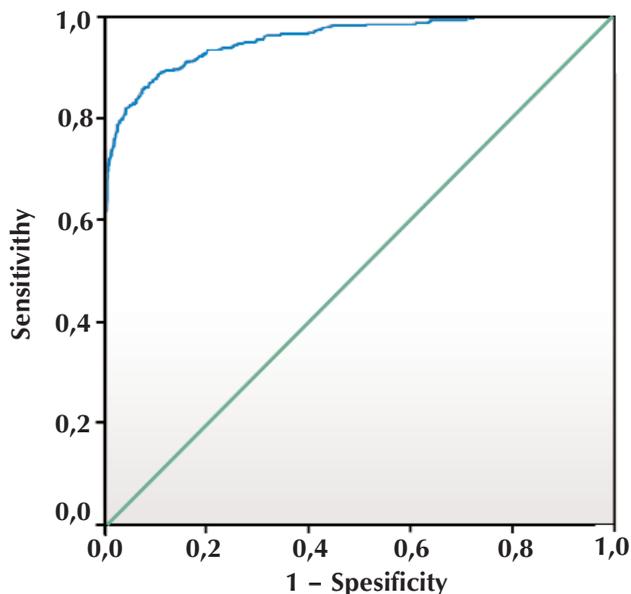
показаха значимо по-ниско ниво на HbA_{1c} спрямо лицата със захарен диабет (p<0,0001). Участниците с НГТ демонстрираха значимо по-високо ниво на HbA_{1c} спрямо групата с НГГ (p=0,02). Резултатите от изследването на HbA_{1c} при групите с различен глюкозен толеранс са представени на Фигура 1.

Анализът с ROC криви показва добро представяне на HbA_{1c} по отношение на предсказване на недиагностициран захарен диабет (Фигура 2), както и на недиагностициран предиабет (Фигура 3).

Установихме корелация между нивото на HbA_{1c} и редица изследвани показатели (Таблица 2).

Таблица 2. Корелационна зависимост между нивото на HbA_{1c} и други изследвани показатели.
Table 2. Correlation between HbA_{1c} level and other studied parameters.

Показател Parameter	Корелационен коефициент (r) Correlation coefficient (r)	P
Кръвна захар на гладно Fasting plasma glucose	0,78	<0,001
Кръвна захар на 2-я час (ОГТТ) 2-hour plasma glucose (OGTT)	0,76	<0,001
FINDRISC	0,33	<0,01
ИТМ/BMI	0,13	<0,01
Висцерална мастна тъкан (см ²) Visceral fat (cm ²)	0,17	<0,01
Общ холестерол/Total cholesterol	0,11	<0,01
HDL холестерол/HDL cholesterol	-0,13	<0,01
Триглицериди/Triglycerides	0,22	<0,01
Систолично налягане/Systolic pressure	0,25	<0,01
Диастолично налягане/Diastolic pressure	0,14	<0,01



Area Under the Curve

Test Results Variable(s) HbA_{1c}

Area	Std. Error	Asymptotic Sig. ^a	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,958	,006	,000	,946	,970

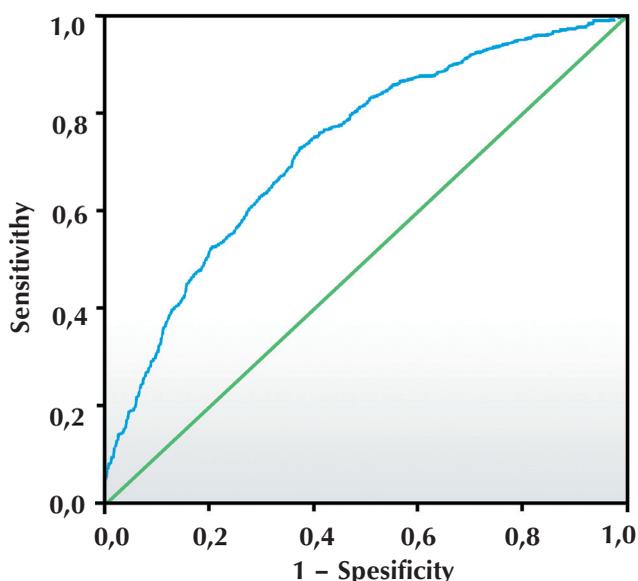
The test result variable(s). HbA_{1c} has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual group. Statistics may be biased.

a. under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0,5

Фигура 2. Анализ с ROC криви за връзка между стойност на HbA_{1c} и предсказване на недиагностициран захарен диабет. Площта под кривата е 0,958 (95% CI 0,946-0,970). При прагова стойност за HbA_{1c} 6,1%, чувствителността е 0,86 (95% CI 0,82–0,89) и специфичността - 0,92 (0,88–0,95)

Figure 2. ROC curve analysis of the performance of HbA_{1c} in predicting undetected diabetes. The area under the ROC is 0,958 (95% CI 0,946-0,970). For cut point of HbA_{1c} 6,1%, sensitivity is 0,86 (95% CI 0,82–0,89) and specificity - 0,92 (95% CI 0,88–0,95).



Area Under the Curve

Test Results Variable(s) Hb_{A1c}

			Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error	Asymptotic Sig. ^b	Lower Bound	Upper Bound
,729	,014	,000	,702	,755

The test result variable(s). Hb_{A1c} has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual group. Statistics may be biased.

a. under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0,5

Обсъждане / Discussion

Имайки предвид високият процент на хората с диабет, които не са диагностицирани, както и някои ограничения при използването на плазмената глюкоза на гладно и ОГПТ за диагноза на захарен диабет, през последните години активно се анализират възможности за използване на лесни, достъпни и удобни методи за скрининг и диагностициране на заболяването. Ето защо и целта на настоящото изследване бе да се проучи мястото на HbA_{1c} за оценка на глюкозния толеранс, определен на базата на провеждане на ОГПТ.

Установихме значимо покачване на нивото на HbA_{1c} с влошаване на глюкозния толеранс –

Фигура 3. Анализ с ROC криви за връзка между стойност на HbA_{1c} и предсказване на недиагностициран предиабет (НГГ и НГТ). Площта под кривата е 0,729 (95% CI 0,702-0,755). При прагова стойност за HbA_{1c} 5,5%, чувствителността е 0,71 (95% CI 0,66-0,81) и специфичността – 0,64 (0,57-0,69)

Figure 3. ROC curve analysis of the performance of HbA_{1c} in predicting undetected prediabetes (IFG and IGT). The area under the ROC is 0.729 (95% CI 0.702-0.755). For cut point of HbA_{1c} 5.5%, sensitivity is 0.71 (95% CI 0.66-0.81) and specificity – 0.64 (95% CI 0.57-0.69).

от нормален глюкозен толеранс към предиабет (НГГ и НГТ) и към захарен диабет. Наблюдавахме значимо по-високо ниво на HbA_{1c} при лицата с НГГ, НГТ и захарен диабет спрямо групата с нормален глюкозен толеранс (p<0,0001). И двете групи с предиабет показаха значимо по-нисък HbA_{1c} спрямо лицата с новодиагностициран диабет. При сравнение на двете групи с предиабет се наблюдава значимо по-висок HbA_{1c} при НГТ спрямо НГГ.

Анализът с ROC криви показва добро представяне на HbA_{1c} като средство за установяване на недиагностициран захарен диабет сред лица с повишен риск – с площ под ROC кривата (AUC-ROC) 0,958 (95% CI 0,946-0,970). Най-добро съчетание на оптимална чувствителност и специфичност установихме при прагова стойност за HbA_{1c} 6,1% – чувствителност 86% (95% CI 0,82-0,89) и специфичност – 92% (0,88-0,95). Droumaguet и сътр. са установили в проучването DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) при 2 820 французи, че рискът от захарен диабет, диагностициран на базата на плазмена глюкоза на гладно нараства, експоненциално на изходния HbA_{1c}.

при чувствителност 64% и специфичност 77% за прагова стойност 5,9% (11). Експертен комитет на АДА препоръчва определяне на прагово ниво на HbA_{1c} на статистическа основа – 3 стандартни отклонения (SD) над средната стойност (26). В NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) е установено средно за популацията ниво на HbA_{1c} 5,17% и SD – 0,45%. HbA_{1c} 6,5% е 3 стандартни отклонения над средната стойност, и дава специфичност 99,6% и чувствителност 43-44% (7). Авторите приемат, че тази стойност е с висока специфичност и разумна чувствителност за диагноза диабет, базирана на плазмена глюкоза на гладно или ОГПТ.

Двете предиабетни състояния – НГГ и НГТ, не се приемат като отделни клинични единици, а по-скоро като рисков фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания (32). С нарастване на приложението на HbA_{1c} за диагноза на захарния диабет, той трябва да намери приложение и като метод за идентифициране на хората с повишен риск за развитие на заболяването. Както и при определяне на прагова стойност на нивото на плазмената глюкоза, така и при HbA_{1c} определянето на прагова стойност е трудно, тъй като връзката между риска от диабет и нивото на гликемията е континуум, който се простира дори и в границата на нормалните стойности. В настоящото изследване установихме значимо по-високи нива на HbA_{1c} при групите с предиабет спрямо групата с нормален глюкозен толеранс, които се оказаха значимо по-ниски от тези при хората с новодиагностициран захарен диабет. Ето защо е необходимо определяне на отделна прагова стойност на HbA_{1c} за диагностициране на предиабет и използването ѝ като средство за скрининг за нарушение на глюкозния толеранс.

Анализът с ROC криви показва добро представяне на HbA_{1c} като средство за предсказване на недиагностициран предиабет (НГГ и НГТ) – с площ под ROC кривата (AUC-ROC) 0,729 (95% CI 0,702-0,755). Най-

добро съчетание на оптимална чувствителност и специфичност установихме при прагова стойност на HbA_{1c} 5,5% - чувствителност 71% (95% CI 0,66–0,81) и специфичност 64% (0,57–0,69). Сходни данни са съобщени от други автори. Голямо проспективно проучване е установило, че стойност на HbA_{1c} 5,7% има чувствителност 66% и специфичност 88% за идентифициране на хора с повишен риск за бъдещо развитие на диабет в рамките на 6 години (11). Анализ на базата на данните от NHANES 1999-2004 посочва, че HbA_{1c} ≥5,8% дава най-добро съчетание на чувствителност (86%) и специфичност (92%); направен е извод, че HbA_{1c} 5,8% би бил подходяща граница, над която трябва да се продължи с по-нататъшна оценка на глюкозния толеранс (7). Inoue и сътр. са установили, че изходно ниво на HbA_{1c} ≥ 5,8%, независимо от плазмената глюкоза на гладно, е свързано с 10-кратно по-висок риск от развитие на диабет през следващите 7 години (14). През 2002г. Rohlfing и сътр. на базата на данните от NHANES III стигат до извод, че HbA_{1c} осигурява специфичен и удобен подход за скрининг за диабет, като предлагат стойност ≥ 6,1%, която е 2 SD над средната стойност в нормалната популация (22). Американската Диабетна Асоциация счита за разумно приемането на HbA_{1c} в границите от 5,7 до 6,4% за идентифициране на лицата с висок риск за развитие на диабет и препоръчва лицата с HbA_{1c} в тези граници да бъдат информирани за повишения им риск за развитие на диабет и сърдечно-съдови заболявания и да бъдат включени в програми за намаляване на този риск (1,2,3,4).

Наблюдавахме корелационна зависимост между нивото на HbA_{1c} и редица рискови фактори за развитие на захарен диабет (Таблица 16) – с индивидуалния рисков индекс за захарен диабет (FINDRISC), с ИТМ, висцералната мастна тъкан, с нивата на общ холестерол, триглицериди, HDL холестерол, както и със систолното и диастолното артериално налягане. Това оп-

ределено поставя HbA_{1c} сред главните рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Установихме значима положителна корелационна зависимост между нивото на HbA_{1c} и стойностите на плазмена глюкоза на гладно ($r=0,78$, $p<0,001$) и на 2-я час в хода на ОГТТ ($r=0,76$, $p<0,001$). Това показва, че различните методи за диагноза на захарния диабет трябва да се използват съвместно, а не да се противопоставят (20).

Настоящите критерии за диагноза на захарния диабет – плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l, и случайна плазмена глюкоза или плазмена глюкоза на 2-и час в хода на ОГТТ $\geq 11,1$ mmol/l (32) се базират на анализ на Експертен комитет относно връзката между нивото на гликемията и диабетната ретинопатия. Има данни, че връзката между HbA_{1c} и ретинопатията е точно толкова силна, колкото и между нивото на кръвната захар на гладно и на 2-и час в хода на ОГТТ и ретинопатията (9,30).

HbA_{1c} има предимства пред плазмената глюкоза на гладно – по-голямо удобство, тъй като не се изисква пациентът да се яви на гладно; отразява дългосрочното ниво на гликемията, докато еднократното измерване на плазмената глюкоза не дава такава информация; има по-голяма преданалитична стабилност; по-малки са вариациите в нивото му през различни дни, например по време на стрес или заболяване.

Изследването на HbA_{1c} , обаче, е с по-висока цена и е по-малко достъпно в по-отдалечени и с ограничени ресурси страни на света. Като основен недостатък за използване на HbA_{1c} за диагноза на захарен диабет се посочва фактът, че методите не са стандартизирани в световен мащаб. Предприети са сериозни мерки в насока на стандартизиране на изследването на HbA_{1c} в много страни по света (8,17,23). В допълнение, трябва да се отчита ефектът на различни фактори – заболявания (анемии, хемоглобинопатии, уремия), бременност, медикаменти (аспирин, витамин С) и др.

върху нивото на HbA_{1c} .

Плазмената глюкоза на гладно, от своя страна, не е перфектно стабилен показател, нито е защитена от лабораторна вариабилност. Посочени са интра-индивидуални вариации на плазмената глюкоза на гладно в различни дни в рамките на 10-15%, докато вариациите за HbA_{1c} са били само 1,9% (19,21,24).

При сравнителен анализ е установено, че HbA_{1c} е с по-висока специфичност и по-ниска чувствителност при доказване на захарен диабет в сравнение с плазмената глюкоза на гладно (6).

Явно, въпреки противоречията относно практическото му приложение, HbA_{1c} се оказва надеждно средство за идентифициране на лицата с недиагностициран захарен диабет и предиабет.

Така експерти на АДА препоръчват включването на HbA_{1c} , като отдавна въведен и общоприет показател за хронична гликемия, в критериите за скрининг и диагноза на захарния диабет (1,2,3,4). Както и при други диагностични тестове, резултатът от изследването трябва да се повтори, за да се изключи лабораторна грешка, освен в случаите когато диагнозата е ясна на базата на клинични данни, например класически симптоми на хипергликемия. Предпочита се повторение на същия тест за потвърждение, но е възможно провеждане и на друг тест. По аналогия, всяка диагноза захарен диабет, поставена на базата на плазмена глюкоза, също трябва да бъде потвърдена с повторно изследване, освен в случаите, когато са налице симптоми на хипергликемия.

В заключение, резултатите от проведеното срезово проучване показват, че HbA_{1c} е полезно, надеждно и удобно средство за идентифициране на лица с предиабет и диабет. Препоръчваме провеждане на скрининг за захарен диабет при лица с $HbA_{1c} \geq 5,5\%$ с оглед установяване на недиагностициран предиабет. $HbA_{1c} \geq 6,1\%$ съчетава висока специфичност и чувствителност и може да се използва за диагноза

захарен диабет. Трябва да се има предвид потвърждение на диагнозата с допълнително изследване на плазмена глюкоза. Препоръчваме включване на HbA_{1c} при разработване на стратегии за скрининг и диагноза на захарен диабет.

Благодарност: Проучването е проведено с подкрепата на грант на МОН (308/2007).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care*, 33 (Suppl. 1), 2010, S4-S10.
2. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl. 1), 2010, S62- S69
3. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*, 34 (Suppl. 1), 2011, S11-S61.
4. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(Suppl. 1), 2011, S62- S69
5. **Barr E.L.M., P.Z. Zimmet, T.A. Welborn et al.** Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and lifestyle study (AusDiab). *Circulation*, 116, 2007, 1-7.
6. **Bennett C.M., M. Guo, S.C. Dharmage.** HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Med*, 24, 2007, 333-343.
7. **Buell C., D. Kermah, M.B. Davidson.** Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2233-2235.
8. **Consensus Committee.** Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2399-2400.
9. **Davidson M.B., D.L. Schriger, A.L. Peters et al.** Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: Potential for falsepositive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA*, 281, 1999, 1203-1210.
10. **Diabetes Prevention Program Research Group.** The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med*, 24, 2007, 137-144.
11. **Droumaguet C., B. Balkau, D. Simon et al., DESIR Study Group.** Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in french men and women: Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 29, 2006, 1619-1625.
12. **Harris M.I.** Undiagnosed NIDDM: Clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16, 1993, 642-652.
13. **Harris M.I., R. Klein, T.A. Welborn et al.** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15, 1992, 815-819.
14. **Inoue K., M. Matsumoto, Y. Kobayashi.** The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers. *Diabetes Res Clin Pract*, 77, 2007, 451-458.
15. **International Expert Committee.** International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32, 2009, 1327-1334
16. **Lindstrom J., J. Tuomilehto.** The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26, 2003, 725-731.
17. **Little R.R.** Glycated hemoglobin standardization - National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med*, 41, 2003, 1191-1198.
18. **Nguyen T.T., J.J Wang, T.Y. Wong.** Retinal vascular changes in prediabetes and prehypertension: New findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2708-2715.

19. **Ollerton R.L., R. Playle, K. Ahmed et al.** Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 22, 1999, 394-398.
20. **Perry R.C., R.R. Shankar, N. Fineberg et al.** Early Diabetes Intervention Program (EDIP). HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: The Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care*, 24, 2001, 465-471.
21. **Petersen P.H., L.G. Jorgensen, I. Brandslund et al.** Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl.* 240, 2005, 51-60.
22. **Rohlfing C.L., H.M. Wiedmeyer, R.R. Little et al.** Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 25, 2002, 275-278.
23. **Sacks D.B., ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay.** Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem*, 51, 2005, 681-683.
24. **Sacks D.B., D.E. Bruns, D.E. Goldstein et al.** Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 48, 2002, 436-472.
25. **Saudek C.D., R.L. Derr, R.R. Kalyani.** Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*, 295, 2006, 1688-1697.
26. **Saudek C.D., W.H. Herman, D.B. Sacks et al.** A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol*, 93, 2008, 2447-2453.
27. **Stern M.P., K. Williams, S.M. Haffner.** Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med*, 136, 2002, 575-581.
28. **Sumner C.J., S. Sheth, J.W. Griffin et al.** The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 60, 2003, 108-111.
29. **Tamborlane W.V., C. Kollman, M.W. Steffes et al.** The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: Results of a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Pediatr Diabetes*, 6, 2005, 13-16.
30. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 44, 1995, 968-983.
31. **World Health Organization.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of a WHO Consultation*, Geneva: WHO, 1999.
32. **World Health Organization.** Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. *Report of a WHO/IDF Consultation*. Geneva, *World Health Org.*, 2006.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Цветалина Танкова
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Клиника по
Диабетология, Клиничен Център по
Ендокринология
ул. Здраве 2, София 1431
E mail: tankova@iname.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova
USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of
Diabetology, Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
E mail: tankova@iname.com

Възпроизводимост при ехографското измерване на размерите и обема на щитовидната жлеза

Михаил Боянов, Дениз Бакалов

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

Reproducibility of the Ultrasound Measurements of the Thyroid Size and Volume

Mihail Boyanov, Deniz Bakalov

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital “Alexandrovskа”
Department Internal Medicine, Medical University Sofia

Резюме

Ехографията на щитовидна жлеза е основен диагностичен метод в ендокринологията. При повторно изследване или проследяване от друг специалист възникват различия в обема, дължащи се на самата методика. Цел на проучването бе да се определи възпроизводимостта на ехографското измерване на обема и размерите на щитовидната жлеза. Участваха 30 души (25 жени, 5 мъже), насочени за изследване по повод дифузни струми. Ехографията се извърши от двама специалисти на апарат Fukuda-Denshi 5500 (Fukuda Corp., Japan) с линейен трансдюсер 7,5 MHz. Пациентите бяха изследвани трикратно с репозициониране – два пъти от един и същ изследовател

Abstract

The thyroid ultrasonography is a key imaging method in endocrinology. In the follow-up, especially by another operator, volume differences are found very often due to the very methodology. The subject of this study was to determine the reproducibility of the thyroid size and volume measurements. 30 subjects (25 women, 5 men) referred for diffuse goiter investigations participated. The thyroid sonography was performed by two operators on a Fukuda-Denshi 5500 device (Fukuda Corp., Japan) with a linear-array transducer 7,5 MHz. The subjects were studied three times after full repositioning – twice by the same operator and the third time – by the second operator. The reproducibility (precision) error was calculated as coefficient of

и трети път – от другия изследовател. Грешката на възпроизводимостта (precision error) се представи като коефициент на вариация в % (CV%) поотделно за гвукратното изследване от единия изследовател, а след това – и при сравнение на резултатите от гвамата изследователи. Най-голяма беше грешката при определяне надлъжните размери на жлезата. С нарастване на обема ѝ грешката при определянето му нарастваше. Грешката между гвамата различни изследователи бе по-голяма (8,3%), отколкото при гвукратното измерване от един и същи лекар (6,8%). Следователно, при ехографското измерване обема и размерите на щитовидната жлеза трябва да се има предвид коефициентът на вариация на методиката, а при проследяване да се предпочита измерване от един и същ лекар на един и същи апарат.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ехография на щитовидна жлеза, обеми, възпроизводимост, коефициент на вариация

Ехографският способ за измерване обема на щитовидната жлеза (ехографска волуметрия) се е утвърдил като референтен метод за определяне големината ѝ (2). Днес той се ползва в почти всички епидемиологични и клинични проучвания. Причина за въвеждането му са станали точните критерии за оценка йод-дефицитни заболявания (ЙДЗ), разработени от СЗО и Международния Комитет за контрол на ЙДЗ (ICCID) през 1992 год. (3,8). Ехографският критерий за гушавост е наличие на щитовидни обеми над 97-ия перцентил от нормата и над 5 % от изследваните.

Днес ехографската волуметрия намира широко приложение при:

- диагностика на ендемичната и

variation in % (CV%) for the first operator (intraobserver) as well as between the two operators (interobserver variability). The poorest precision was found when measuring the longitudinal diameter of the thyroid gland. With the thyroid volume raising the precision error rose also. The interobserver precision error (8,3%) was greater than the intraobserver one (6,8%). In conclusion, when following up the thyroid volume the precision error should be kept in mind and the measurements should be whenever possible performed by the same operator on the same device.

KEY WORDS: thyroid ultrasonography, volume, precision, coefficient of variation

спорадична гушавост,

- диагностиката и проследяване на нодозни гуши

- определяне големината на нужната терапевтична доза радиоiod

- определяне адекватността на заместителната доза Левотироксин при лечение на аутоимунен тиреоидит в хипотиреоидна фаза.

След като измерването на обема на щитовидната жлеза играе такава важна роля в клиничната практика, се оказва от значение и големината на евентуалната грешка при повторно измерване от един и същ или друг изследовател (възпроизводимостта). Възпроизводимостта на резултатите in vivo се измерва като групи от

20-30 лица се подлагат на дву- или трикратно изследване в един и същи ден (краткосрочна възпроизводимост) (1). Тя се представя като коефициент на вариация, С.В., в %. Той се изчислява съгласно Gl (ег и сътр. [9]. **Цел на проучването**

Целите на настоящето проучване бяха:

- да се определи възпроизводимостта на ехографското измерване на размерите и обема на щитовидната жлеза;
- да се потърси връзка между големината на евентуалната грешка и обема на жлезата.

Материал и методи

В проучването участваха 30 души, насочени за ехография на ЩЖ по повод дифузни струми. Това бяха 25 жени на средна възраст $46,7 \pm 15,0$ год. и 5 мъже на средна възраст $40,0 \pm 12,0$ год. Всички участници дадоха съгласие за извършване на трикратни ехографски измервания.

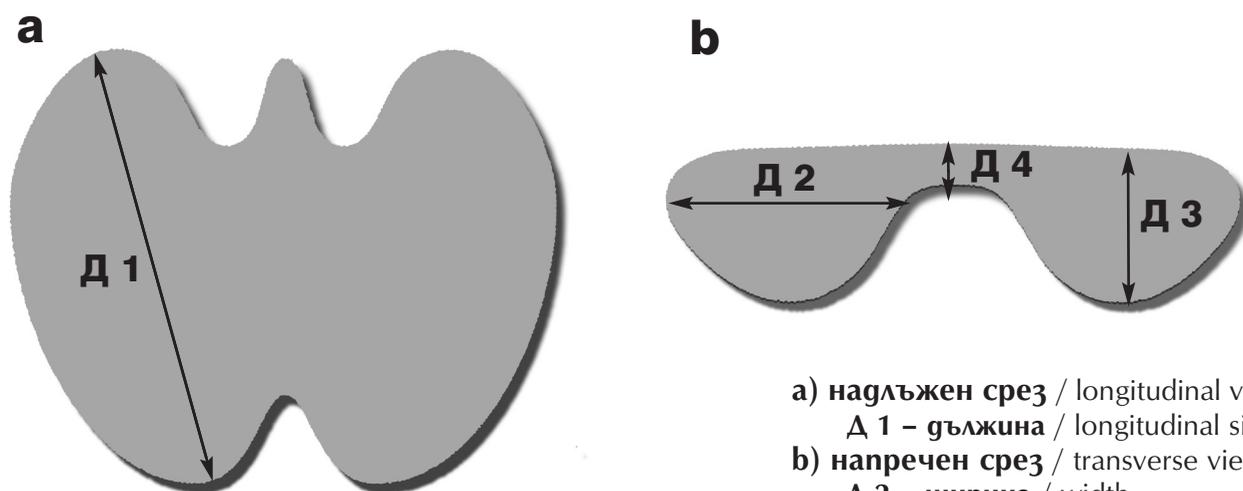
Ехографското измерване на размерите и обема на ЩЖ се извърши от двама специалисти на апарат Fukuda-Denshi 5500 (Fukuda Corp., Japan) с линеен трансдюсер 7,5 MHz. На фиг. 1 са показани измерените 3 размера на щитовидните лобове.

Обемът беше изчисляван в ml по формулата на Bruhn и сътр. (6)

Обем на ЩЖ (cm³) = $\Delta 1 \times \Delta 2 \times \Delta 3 \times 0,479$, където трите размера бяха представени в cm.

Пациентите бяха изследвани трикратно с репозициониране – два пъти от един и същ изследовател (изследовател 1) и трети път – от другия изследовател (изследовател 2). Грешката на възпроизводимостта (precision error) се представи като коефициент на вариация в % (CV%) поотделно за двукратното изследване от единия изследовател, а след това – и при сравнение на резултатите от двамата изследователи (средната стойност от двете измервания на 1-вия изследовател спрямо стойностите от 2-рия изследовател). За изчисляване на коефициента на вариация и най-малката значима промяна (Least significant change) се използва готов софтуерен пакет, разработен от Международното дружество по клинична денситометрия за целите на костната денситометрия (ISCD Bone Densitometry Precision Calculating Tool - Version 2.1., www.iscd.org).

Статистическата обработка се извърши с пакета SPSS 13.0 (Chicago, IL, USA) и за ниво на значимост се прие $p < 0,05$.



- а) надлъжен срез / longitudinal view;**
Д 1 – дължина / longitudinal size
б) напречен срез / transverse view;
Д 2 – ширина / width,
Д 3 – дълбочина / depth,
Д 4 – истмус / isthmus

Фигура 1. Ехографски размери на щитовидната жлеза
Figure 1. Ultrasonographical thyroid diameters

Резултати

Усреднените данни за измерените обеми на щитовидната жлеза са представени в табл. 1.

Таблица 1. Измерени обеми на щитовидната жлеза – усреднени данни

Table 1. Thyroid volume measurements – means are presented

	Средна стойност mean value, ml	Станд. откл. Standard dev., ml	Макс. Стойност max. value, ml
1-во измерване / <i>1st measurement</i>	22,85	17,81	73,49
2-ро измерване / <i>2nd measurement</i>	23,74	18,14	79,95
3-о измерване / <i>3rd measurement</i>	23,82	18,40	77,78

От средните стойности на щитовидните обеми в табл. 1 се вижда, че повечето пациенти наистина са имали умерено повишени обеми на ЩЖ, но е имало и такива с високостепенни струми. Грешката при определяне на размерите на жлезата са обобщени в табл. 6., като за модел е взет десният лоб.

Таблица 2. Представена е грешката при определяне на размерите на жлезата. Изчисленията са правени върху десен дял

Table 2. The precision error for thyroid size measurements is presented. Calculations were performed for the right lobe.

	Дебелина/ Depth	Ширина/ Width	Дължина/ Length
Коефициент на вариация, mm/ Coefficient of Variation, mm	2,0	1,7	3,0
Най-малка значима промяна, mm/ Least significant change, mm	5,5	4,8	8,6

От табл. 2 се вижда, че грешката беше най-голяма при определяне на дължините размери на жлезата. Отнесено в проценти към средните стойности на размерите на десен дял коефициентът на вариация за дебелината бе 10,8%, за ширината – 7,3%, а за дължината – 5,6%.

С цел да не се допусне отклонение от принципа на случайността поради избора на десен лоб, беше направено и сравнение между грешките при определяне на дължината върху десен и ляв лоб (табл. 3)

	Десен дял/ Right lobe	Ляв дял/ Left lobe
Коефициент на вариация, mm/ Coefficient of Variation, mm	3,0	3,1
Най-малка значима промяна, mm/ Least significant change, mm	8,6	8,7

Таблица 3. Сравнение на грешката при измерване на дължината на десен – ляв дял на ЩЖ
Table 3. Comparing precision errors when measuring length of right – left thyroid lobe

От табл. 3 се вижда, че няма разлика в средната грешка при измерване на дължините на двата щитовидни дяла. В табл. 4 са представени грешките при измерване на обема на ЩЖ – поотделно за първия изследовател и след това при сравнение между първия и втория изследовател.

Таблица 4. Средна грешка при определяне на обема на жлезата – коефициент на вариация и най-малка значима промяна

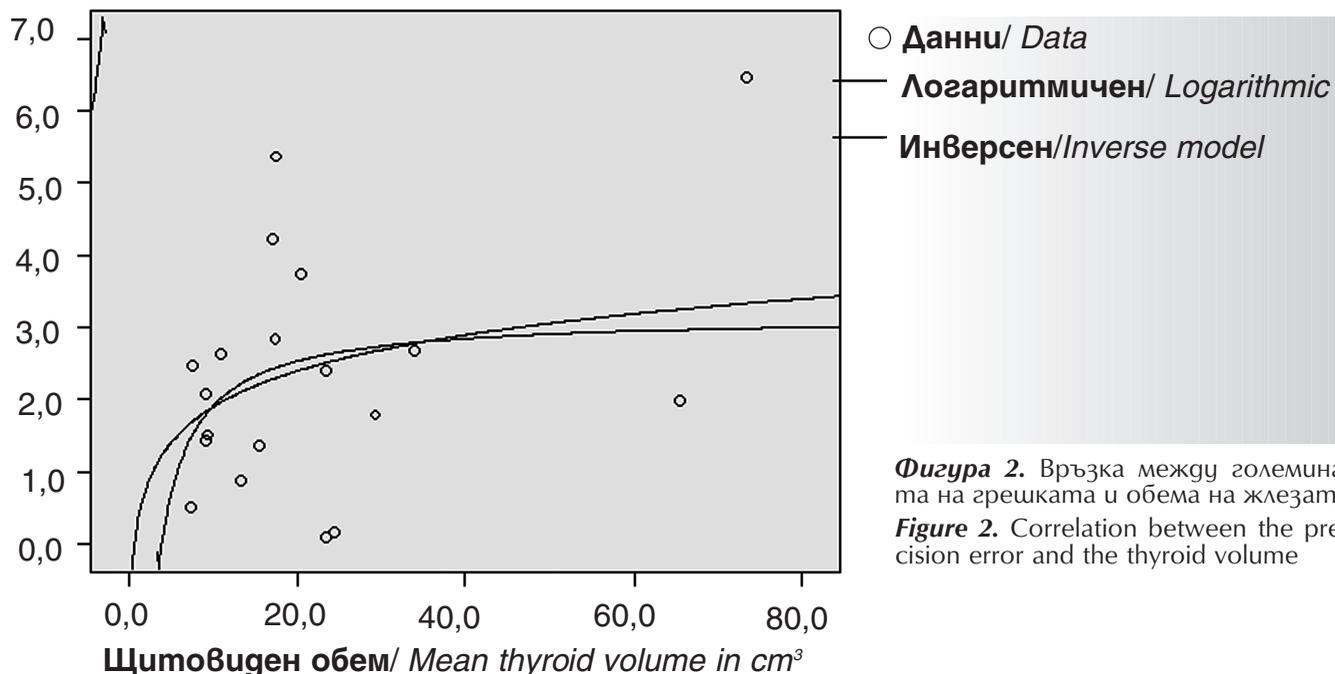
Table 4. Mean precision errors when measuring thyroid volume – coefficient of variation and least significant change

	2 измервания на 1 изследовател / 2 measurements by 1 operator	3 измервания на 2 изследователи / 3 measurements by 2 operators
Коефициент на вариация, cm ³ <i>Coefficient of Variation, cm³</i>	1,59	1,94
Най-малка значима промяна, cm ³ / <i>Least significant change, cm³</i>	4,42	5,39

Грешката между двамата различни изследователи бе по-голяма, отколкото при двукратното измерване от един и същи лекар. Когато размерът на грешката се съотнесе с измерените средни обеми на ЩЖ се оказва, че коефициентът на вариация при 1 изследовател е 6,8%, а при 2 изследователи – 8,3%, докато най-малката значи-

ма промяна е 18,8% при един и 22,9% при двамата изследователи.

С нарастване на обема на ЩЖ грешката при определянето му нарастваше по инверсен или логаритмичен модел като грешката се стационарираше при надхвърляне на обеми над 40 ml (виж фиг. 2).



Фигура 2. Връзка между големината на грешката и обема на жлезата
Figure 2. Correlation between the precision error and the thyroid volume

Обсъждане

Ехографската волуметрия на щитовидната жлеза намира приложение в ежедневната клинична практика и резултатите от нея влияят на терапевтичното поведение. Затова е особено важно да се познава грешката на метода. Настоящото проучване може да се разглежда като първо по рода си у нас в тази насока. То показва, че коефициентът на вариация при измерване на размерите е средно 2 mm за напречния срез и 3 mm за надлъжния, а на волуметрията при 1 изследовател е 6,8%, а при 2 изследователи – 8,3%. Така най-малката значима промяна на обема е 18,8% при един и 22,9% при двама изследователи.

Получените от нас данни сравнихме с една от първите международни публикации по въпроса за вариабилността на ехографското измерване на размери и обем на ЩЖ – това на А. Ögzen и сътр. (11). Като средна грешка при определяне на обема при 1 изследовател те посочват $8,4 \pm 6,7\%$, а при двама – $13,3 \pm 8,2\%$. Вижда се, че в нашето проучване размерът на грешката е по-малък, вероятно и заради навлизането на по-прецизни ехографски апарати. Подобно на нашите данни, А. Ögzen и сътр. намират най-голяма грешка при определяне на надлъжния размер на жлезата, но за разлика от нашите данни, не намират връзка между големината на грешката и обема на жлезата. Подобна връзка не намират и група румънски изследователи в една по-нова разработка (13). Подобно на нас, С. Vulpoi и сътр. отчитат по-малка средна грешка: 6,29% при един и 9,51% – при двама изследователи. Нашите грешки, изразени в проценти от средния диаметър се оказват по-ниски от техните. Интересен е фактът, че макар грешката (коефициентът на вариация) при определяне на надлъжния размер да е най-голяма по абсолютна стойност (3 mm), тя се оказва най-малка като процент от средната измерена стойност. Това е така, защото грешка от 3 mm при среден размер 50 mm е по-малка всъщност

от грешка с 1,7 mm, но при среден размер 22 mm.

Данните си за минималната значима промяна в обема на щитовидната жлеза сравнихме с резултатите, получени от Р. Andermann и сътр. (4). Те получават стойности от 39% при един и 46% – при двама изследователи. Вижда се, че нашите измервания са били два пъти по-точни (най-малка значима промяна – 18,8% при един и 22,9% при двама изследователи).

Възпроизводимостта на ехографската методика е обект на усъвършенстване на самата апаратура. Е.У. Peeters и сътр. (12) предлагат за измерване на надлъжния размер на жлезата да се ползва конвексен трансдюсер, защото така най-големите размери (> 6,0 cm) се обхващат в един единствен екран и грешката се намалява. Друг предлаган подход е въвеждане на триизмерни изчисления на обемите (3D спрямо 2D). А. Lyshchik и сътр. (10) посочват, че размерът на грешката при един изследовател е 14,4% при стандартната двуизмерна методика, но спада на 3,4% при новата триизмерна методика.

Грешката при измерването на щитовидни обеми има особено значение при проследяването на огнищните промени (тиреоидни нодули). Въз основа на проучванията на V. Brauer и сътр. (5), работната група на Американската тиреоидна асоциация (ATA) е преценила, че за значимо нарастване на възел може да се говори, ако е налице нарастване на размери в поне 2 равнини с ≥ 2 mm (или с над 20%), или на обема с над 49% (7).

В заключение, настоящето проучване подчертава, че при ехографското измерване обема на щитовидната жлеза следва да се има предвид коефициентът на вариация на методиката, а при проследяване следва да се предпочита измерване от един и същ лекар, на един и същ апарат с цел минимизиране на грешката на възпроизводимостта.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Боянов, М.** Контрол на качеството и стандартизация на рентгеновата остеоденситометрия на предмишницата. *Рентгенология и радиология*, 39, 2000, 2, 95-100.
2. **Боянов, М., П. Попиванов, Н. Темелкова.** Ехографско измерване на обема на щитовидната жлеза - основни принципи. *Съвр. Медицина*, 52, 2001, 4, 48-51.
3. **Петрова, М., Л. Коева, П. Чанкова.** Йоден статус и щитовиден обем на бременни от черноморския регион. *Ендокринология*, 5, 2000, № 2, 39-46.
4. **Andermann, P., S. Schlögl, U. Mäder, M. Luster, M. Lassmann, C. Reiners.** Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin*, 46, 2007, 1, 1-7.
5. **Brauer, V.F., P. Eder, K. Miehle, T.D. Wiesner, H. Hasenclever, R. Paschke** Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid*, 15, 2005, 11, 1169-1175.
6. **Brunn, J., U. Block, G. Ruf, I. Bos, W.P. Kunze, P.C. Scriba.** Volumetrie der Schilddrüse mittels Real-time-Sonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 106, 1981, 41, 1338-1340.
7. **Cooper, D.S., G.M. Doherty, B.R. Haugen, et al.** Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 19, 2009, 11, 1167-1214.
8. **Delange, F., G. Benker, P. Caron, O. Eber, W. Ott, F. Peter, et al.** Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Europ. J. Endocrinol.*, 136, 1997, 2, 180-187.
9. **Gl(er, C., G. Blake, Y. Lu, B.A. Blunt, M. Jergas, H.K. Genant.** Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos. Int.*, 5, 1995, 3, 262-270.
10. **Lyshchik, A., V. Drozd, C. Reiners.** Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid*, 14, 2004, 2, 113-20.
11. **Özgen, A., E. Cengiz, A. Kaya, M.N. Özmen, D. Akata, O. Akhan.** Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur. J. Endocrinol.*, 140, 1999, 4, 328-331.
12. **Peeters, E.Y., W.M. Shabana, P.A. Verbeek, M.M. Osteaux.** Use of a curved-array transducer to reduce interobserver variation in sonographic measurement of thyroid volume in healthy adults. *J. Clin. Ultrasound*, 31, 2003, 4, 189-93.
13. **Vulpoi, C., V. Mogoc, D.G. Ciobanu, C. Preda, M.C. Ungureanu, C. Cristea, et al.** Thyroid ultrasonography. Interobserver and intraobserver variation. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 1, 2007, 4, 64-71.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Михаил Боянов

Клиника по ендокринология,

УМБАЛ „Александровска“

ул. Г. Софийски 1, София 1431

тел: (02) 9230 784

e-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. M. Boyanov

Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovsk

drovska, 1, G. Sofiiski str., Sofia 1431

Phone: (02) 9230 784

e-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

Роля на централното артериално налягане при оценката на сърдечносъдовия риск

Владимир Василев, Йоанна Матрозова, Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Role of Central Arterial Blood Pressure in Cardiovascular risk Assessment

Vladimir Vasilev, Joanna Matrozoza, Sabina Zacharieva

Clinical Centre of Endocrinology and gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Определянето на артериалното налягане (АН) представлява един от основните източници на информация при клиничната оценка на здравето. През последните 100 години в почти всички проучвания в областта на артериалната хипертония се използва аускултаторният метод за измерването на АН в мишничната артерия. Кръвното налягане в крайниците, обаче, не отговаря съвсем точно на централното налягане в аортата и големите артерии поради усилването му при отражението на пулсовата вълна в периферията. Тъй като именно централното налягане оказва ефект върху таргетните органи, опреде-

Abstract

Blood pressure measurement constitutes one of the essential sources of information in the clinical assessment of health. For over 100 years the auscultatory method for its determination in the brachial artery has been the major basis of almost all investigations in the field of arterial hypertension. Due to wave reflection at the peripheral arterioles, however, the blood pressure in the upper limb does not represent the central blood pressure. Central pressure is the pressure that target organs encounter and the calculation of its values in the ascending aorta and the carotid artery are expected to be more useful than brachial pressure for estimating cardiovascular risk in patients with hypertension.

лянето на стойностите му във възходящата аорта и каротидната артерия би било по-полезно за оценката на сърдечносъдовия риск при пациентите с хипертония. Разработени са няколко метода за неинвазивното определяне на централното АН, като се използва анализа на пулсовата вълна в радиалната артерия. Натрупват се все повече доказателства, които показват предимството на централните над периферните стойности като предиктори на сърдечносъдовите инциденти. Някои антихипертензивни медикаменти оказват посилен ефект върху централното налягане. Ето защо измерването му би намерило приложение и при определяне на терапията при пациентите с артериална хипертония.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: централно артериално налягане, сърдечносъдов риск, анализ на пулсовата вълна

Артериалната хипертония, дефинирана като трайно повишение на кръвното налягане, представлява един от основните рискови фактори за сърдечносъдова заболяемост и смъртност с нарастваща честота в глобален мащаб. Най-разпространеният метод за измерване на артериалното налягане се базира на използването на маншетен сфигмоманометър. Методът е въведен през 1896 г. от Рива Рочи за определянето на систолното налягане (САН) чрез палпация и през 1905 г. от Коротков за измерване и на систолното и на диастолното налягане (ДАН) чрез аускултация. Той представлява едно от най-важните постижения на клиничната медицина, което позволява на лекарите да диагностицират едно изключително важно заболяване, както при наличие на минимална нес-

Several techniques for non-invasive determination of central blood pressure have been designed, that use analysis of the pulse waveform recorded at the radial artery. An increasing body of evidence supports the superiority of central over peripheral blood pressure values for predicting cardiovascular events. Some antihypertensive drugs have a greater effect on central pressure and therefore its determination would be useful for monitoring of the therapeutic responses in patients with arterial hypertension.

KEY WORDS: central arterial pressure, cardiovascular risk, pulse wave analysis

пецифична симптоматика, така и при напълно безсимптомни лица, чието здраве, обаче, би било погложено на сериозен риск. Също така, по този начин се получават важни количествени данни за артериалното налягане както при индивидуални пациенти, така и при цели популации, и се улеснява оценката на сърдечносъдовия риск, свързан с високите стойности на кръвното налягане, измерено в мишичната артерия. Редица проучвания показват по-голям ефект на понижението на САН за намаляване на сърдечносъдовите инциденти в сравнение с ДАН (9, 27). Антихипертензивната терапия, обаче, в повечето случаи предизвиква по-голямо намаление на ДАН отколкото на САН, което води до повишение на пулсовото налягане (ПН) и свързаната с него артериална твърдост. От своя

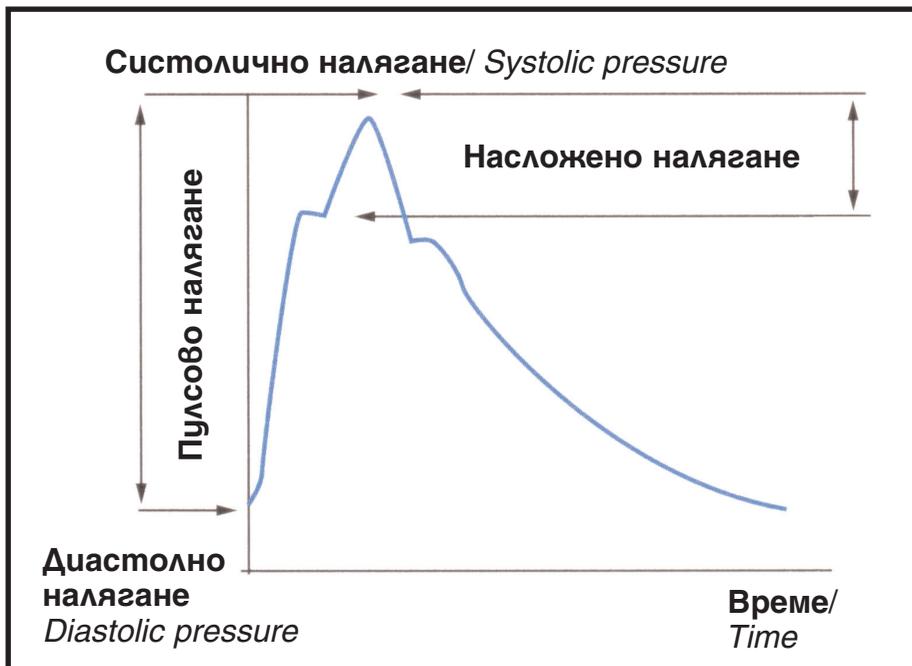
страна пулсовото налягане е по-добър предиктор и показва по-силна корелация със сърдечносъдовите инциденти от САН, особено при възрастни пациенти (2, 7, 8, 20). Ето защо в последните години нуждата от точна оценка на сърдечносъдовия риск в клиничните проучвания при пациенти с хипертония доведе до разработване на все по-прецизни методи за измерване на кръвното налягане.

Въпреки че определянето на кръвното налягане по метода на Рива Рочи или по осцилометричния метод е леснодостъпно, неинвазивно и приложимо в различни клинични ситуации, то има няколко недостатъка. Измерването се осъществява на периферна артерия и обикновено се приема, че получените стойности отразяват налягането в големите проводящи артерии. Тъй като артериалната пулсова вълна е подложена на промяна при движението си от сърцето към периферията, това предположение обикновено е вярно за средното и диастолното налягане, но не и за систолното, а оттам и за пулсовото налягане. Връзката между централното и периферното пулсово налягане зависи от проводните характеристики на артериите. И докато сфигмоманометричното измерване предоставя данни за две точки от кривата на пулсовата вълна – систолното и диастолното налягане – анализът на тази крива може да даде значително количество допълнителна информация, която да позволи количествена оценка на систолното натоварване на сърцето и другите вътрешни органи. Поради анатомичната си близост, пулсативният стрес, който изпитват съдовете на сърцето, мозъка и бъбреците, се определя по-точно от централното пулсово налягане в аортата отколкото от периферното пулсово налягане (19). Налице са все повече доказателства, че централното артериално налягане е по-точен предиктор на сърдечносъдовите инциденти в сравнение с периферните показатели (21, 22). Освен това дългосрочните ползи от различните класове антихи-

пертензивни медикаменти могат да бъдат различни, въпреки сходните намаления на стойностите на периферното АН, което вероятно се дължи на различния им ефект върху централното артериално налягане (4, 28).

Патофизиология на централното артериално налягане

В патогенезата на сърдечносъдовите заболявания централното налягане в аортата и каротидната артерия несъмнено играят по-значима патофизиологична роля от периферните показатели (1). Систолното аортно налягане е това, което трябва да преодолее лявата камера, а аортното налягане по време на диастолата е определящо за коронарната перфузия. В допълнение към това, налягането в големите артерии от еластичен тип, като аортата и каротидната артерия, е основният фактор за развитието на дегенеративните промени при стареене и хипертония. Периферните артерии от мускулен тип, като мишничната и радиалната, се засягат по слабо от подобни ефекти. Пулсовата вълна, генерирана от лявата камера, се разпространява по хода на системата от артерии и се отразява обратно от малките артериоли и техните разклонения. Като следствие на това, формата на пулсовата вълна, регистрирана в която и да е точка на артериалната система, представлява сумарна комбинация от пулсовата вълна, предизвикана от сърдечното съкращение, и отразената от периферията обратна вълна (Фигура 1). В зависимост от местоположението на отражателните точки и скоростта на разпространение, отразената вълна се появява по различно време от сърдечния цикъл (Фигура 2). Когато кръвното налягане се измерва в периферията на съдовото русло, рефлекторните точки са близо и отразената вълна се наслагва върху систолното налягане, като го увеличава. Обикновено диастолното и средното АН се променят незначително по хода



Фигура 1. Крива на централната пулсовата вълна. Индексът на усилване (AIx) представлява отношението между насложеното налягане и пулсовото налягане.

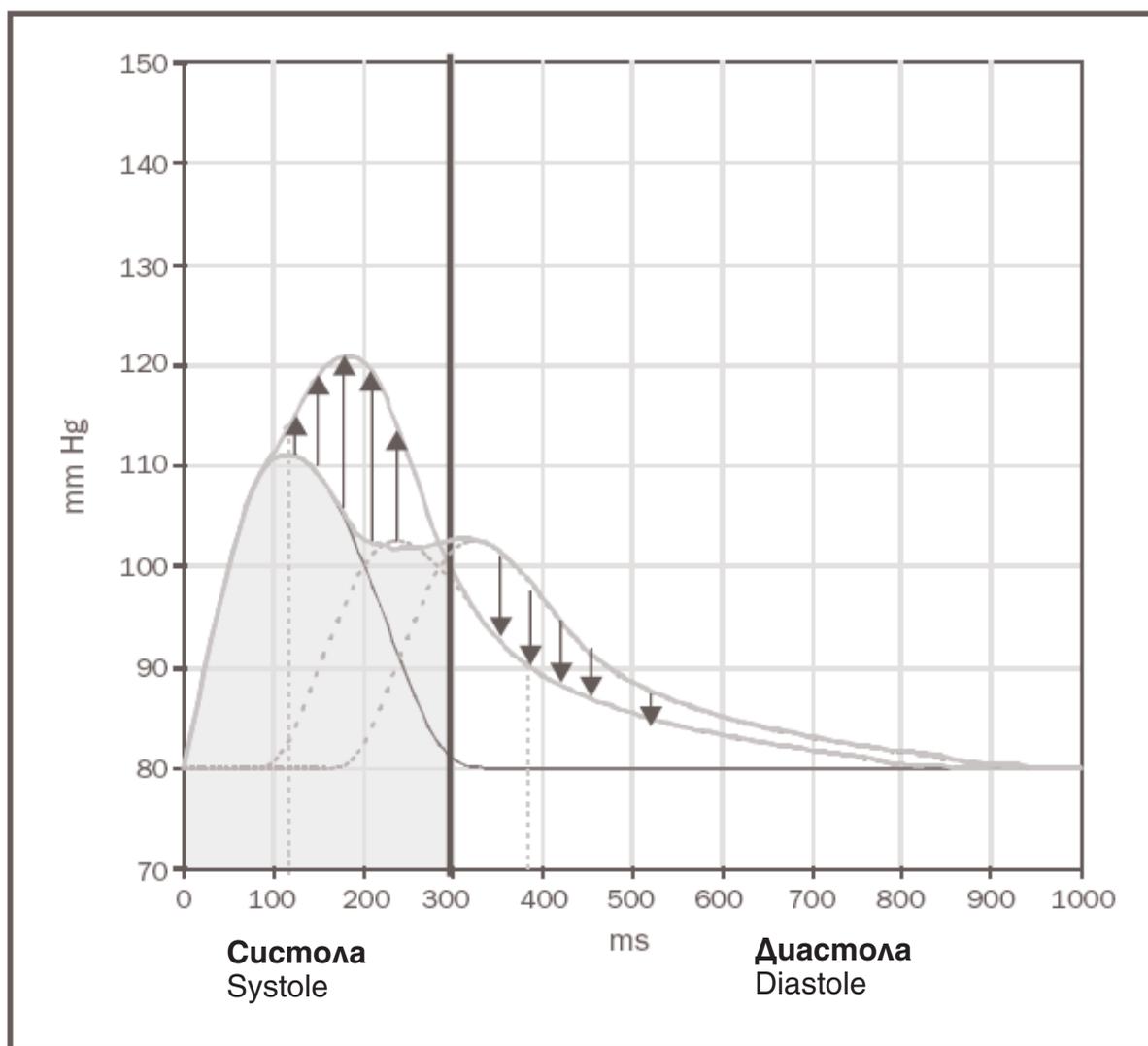
Figure 1. Central pulse pressure waveform. Augmentation index (AIx) is the ratio between augmentation pressure and central pulse pressure.

на артериите. За разлика от тях систолното и пулсовото налягане се повишават с около 10 – 14 mmHg от аортата до мишничната артерия, вследствие на наслагването на отразените вълни. За съдовете близо до сърцето пулсовата вълна трябва да достигне до периферните артериоли и да се върне. Ако скоростта ѝ е ниска, а сърдечният ритъм - бавен, отразената вълна не се наслагва върху ударната вълна и кръвното налягане не се повишава допълнително. Когато големите проводящи артерии са здрави и еластични, както е при младите лица, отразената вълна пристига в проксималната аорта предимно по време на диастолата, като по този начин повишава ДАН и подобрява коронарната перфузия. При възрастните лица, при които еластичността на артериите намалява, вълните се разпространяват по-бързо, отразената вълна пристига по-рано и вместо диастолното повишава систолното налягане. Като резултат, левокамерното натоварване се увеличава и се нарушава коронарния кръвоток. Промените в стойностите на централното налягане могат да се дължат и на промяна в съотношението

между пулсовата и съответната отразена вълна, което на свой ред зависи от баланса между вазоконстрикция и вазодилатация в периферната циркулация. Този патофизиологичен механизъм подкрепя идеята за по-значимата роля на централното в сравнение с мишничното артериално налягане за оценката на сърдечносъдовия риск. Съществуват редица доказателства, че централното налягане действа независимо от атеросклерозата и други традиционни рискови фактори (1, 13, 14).

Методи за определяне на централното артериално налягане

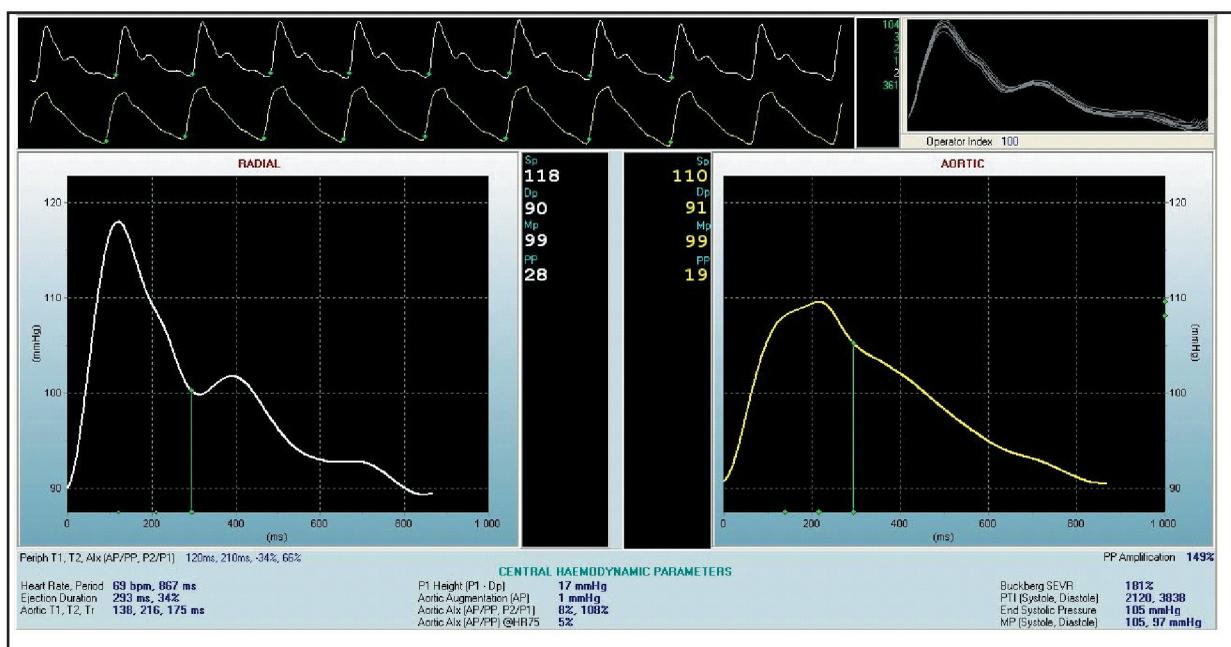
Най-точният метод за определяне на централното аортно налягане е директното му измерване чрез вътресъдов катетър, въведен през периферна артерия. Именно по този начин е установено, че повишение на пулсовото налягане с 10 mmHg във възходящата аорта при пациенти с исхемична болест на сърцето, подложени на сърдечна катетеризация, е свързано с повишение на общата смъртност с 15% (3) и с повишение на риска от сърдечносъдови



Фигура 2. Връщането на отразената вълна по време на систолата води до повишение на левокамерното натоварване (стрелки нагоре) и понижаване на диастолното налягане (стрелки надолу). Връщането на отразената вълна по време на диастолата води до понижаване на левокамерното натоварване и повишаване на диастолното налягане (18).

Figure 2. Arrival of the reflected wave during the systole leads to an increase in left ventricular load (upward arrows) and a decrease in the diastolic pressure (downward arrows). Arrival of the reflected wave during the diastole leads to a decrease in ventricular load and an increase in diastolic pressure. Adapted from (18)

инциденти с 13 % (11). Този подход, обаче, е възможен само по време на някои процедури в инвазивната кардиология и е неприложим в рутинната клинична практика. Ето защо необходимостта от обхващане на по-голям брой пациенти в проучванията води до разработване на различни методи за неинвазивно определяне на централното артериално налягане. Понастоящем съществуват две принципно различни техники за тази цел. При първата се определя формата на пулсовата крива на централното налягане чрез директно неинвазивно

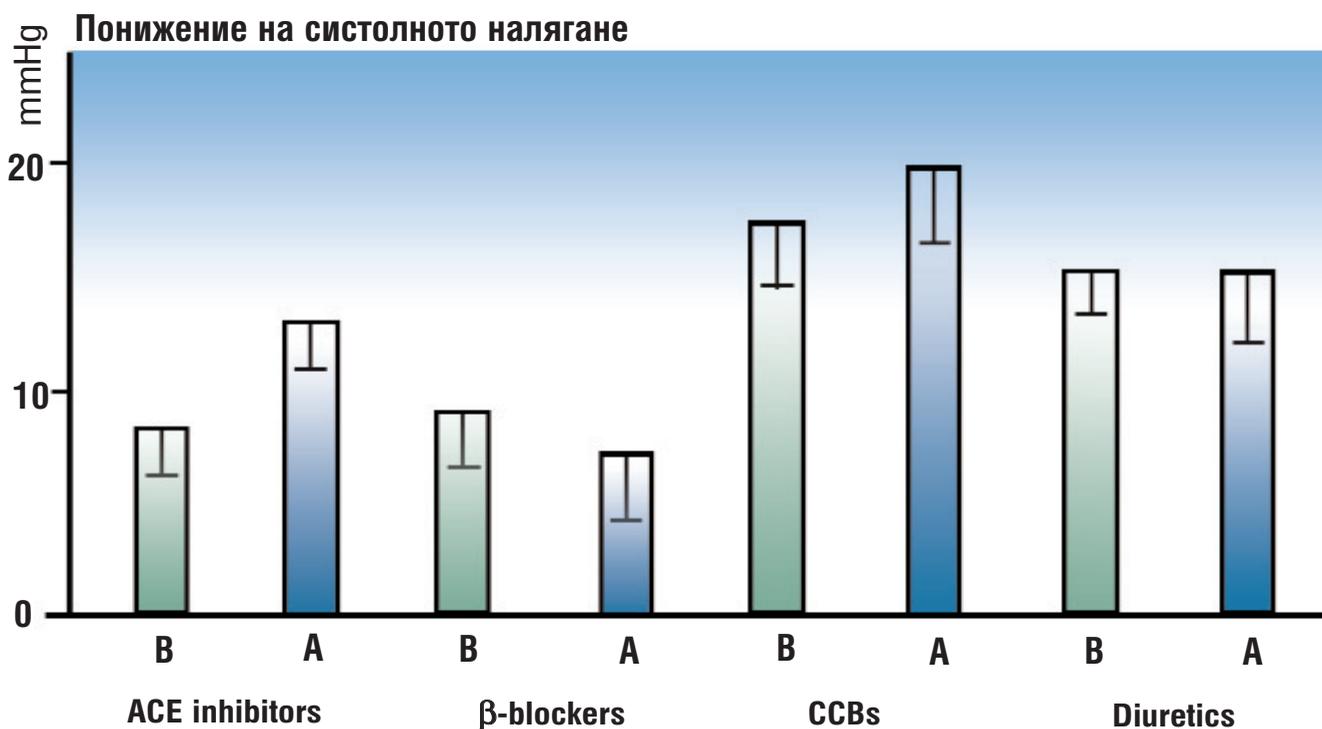


Фигура 3. Определяне на стойностите на централното аортно налягане чрез анализ на кривата на пулсовата вълна, получена чрез апланационна тонометрия върху радиалната артерия с апарата SphygmoCor®. Вляво е показана кривата на периферния пулс, а вдясно – изчислената крива на централната пулсова вълна.

Figure 3. Measurement of central aortic blood pressure by analysis of pulse waveform, derived from radial artery applanation tonometry with SphygmoCor® device. The left panel shows the peripheral waveform and the right – the estimated central pressure waveform.

измерване върху каротидната артерия. Това измерване от своя страна също може да се осъществи по два начина – чрез апланационна тонометрия, основана на промяната на налягането в артерията при прилагане на трансдюсер върху нейната стена, или чрез ултразвуково регистриране на промените в диаметъра на артерията при промяна в АН. Вторият метод се основава на използването на генерализирана трансферна функция за индиректно определяне на кривата на централното налягане в аортата чрез регистриране на периферната пулсовата вълна в радиалната артерия. Та-

зи техника, която също използва апланационна тонометрия, е приложена в апарата SphygmoCor и на този етап намира най-широко разпространение в клиничните проучвания (Фигура 3). Използването на трансферни функции за определяне на централното налягане има и някои недостатъци. Те са валидирани чрез използването на директно инвазивно измерване на налягането в радиалната артерия. И наистина, когато за калибрирането на кривата на пулсовата вълна се използват вътреартериалните стойности на налягането, изчисленото от апарата SphygmoCor, централното налягане показва минимални отклонения от действителното (25). Точността на метода, обаче, намалява, когато калибрирането се осъществява чрез периферното мишнично налягане, определено с маншетен сфигмоманометър (26). Трябва да се отбележи, че дори когато централното налягане не може да бъде абсолютно точно изчислено, този метод може да определи и някои други характеристики на кривата на аортния пулс, които не са зависими от абсолютните стойности на кръвното



Фигура 4. Ефект на четирите основни класа антихипертензивни медикаменти върху аортното (А) и мишичното систолно налягане (В). (17)

Figure 4. Effect of the four main classes of antihypertensive drugs on aortic (A) and Brachial (B) systolic pressure. Adapted from (17).

Таблица 1. Ефект на различните класове медикаменти върху показателите на централната хемодинамика.

Table 1 Effect of different classes of drugs on central hemodynamic indices.

	Скорост на пулсовата вълна в аортата <i>Aortic pulse wave velocity</i>	Индекс на усилването <i>Augmentation index</i>
АСЕ инхибитори / <i>ACE inhibitors</i>	↓	⇓
Ангиотензин рецепторни блокери <i>Angiotensin receptor blockers</i>	↓	⇓
β -блокери/ <i>β-blockers</i>	⇓	↑
Калциеви антагонисти <i>Calcium channel blockers</i>	↓	⇓
Тиазидни диуретици / <i>Thiazide diuretics</i>	↔	↓
Нитрати/ <i>Nitrates</i>	↔	
PD5 инхибитори / <i>PD5 inhibitors</i>	↓	↓

PD5 - фосфодиестераза тип 5/*PD5 – phosphodiesterase type 5*

налягане като усилването на пулсовата вълна между централните и периферните артерии, индексът на усилване и времето до пристигане на отразената вълна. Тъй като тези показатели се влияят от сърдечната честота, ръста, възрастта и пола, съвременните изчислителни технологии позволяват включването на тези фактори чрез използването на подходящи формули. Централното систолно и диастолно налягане, както и пулсовото налягане могат лесно да бъдат определени от най-високата и най-ниската точка на кривата на централната пулсова вълна. Повишаването на централното налягане, което се дължи на наслабяването на отразената вълна върху систолното налягане, се нарича наслажено налягане, а отношението на наслаженото налягане към централното пулсово налягане – индекс на усилването (Augmentation Index-AIx). Времето на изтласкване също може да бъде изчислено чрез разстоянието от началото на пулсовата вълна до дикротата върху низходящото рамо на кривата (Фигура 1).

Клинично значение на определянето на централното артериално налягане

Тъй като неинвазивното измерване на централното налягане навлиза сравнително отскоро в клиничната практика, все още няма достатъчно данни за предиктивната роля на различните показатели или индекси, определени в големи популационни проучвания. Наскоро едно проучване (Conduit Artery Function Evaluation – CAFE) установява, че централното пулсово налягане е независим предиктор на сърдечносъдовите събития при лекувани пациенти с хипертония (28). Централното налягане и показателите на пулсовата крива са и силни независими предиктори на общата и сърдечносъдовата смъртност при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (15). При пациенти със захарен диабет тип 2 промените в централното АН могат да

предшества промените в периферните стойности (24). Аортният и радиалният АИх, както и наслаженото налягане предсказват по-добре намалението на левокамерната маса след прием на антихипертензивна терапия в сравнение с периферните стойности на АН (10). Несъмнено обаче, преди по-широкото въвеждане на метода в рутинната практика са необходими допълнителни проучвания при големи популационни групи и при конкретни заболявания, за да се определят референтните стойности на централното артериално налягане и показателите на пулсовата вълна.

Измерването на централното налягане би могло да намери приложение и по отношение на терапевтичния подход към пациентите, тъй като отделните класове антихипертензивни медикаменти имат различен ефект върху мишничното и аортното налягане (Фигура 4). Това се дължи на различния им ефект върху двата фактора, определящи разликата между централното и периферното налягане – твърдостта на артериалната стена и наслабяването на отразената вълна върху систолното налягане (Таблица 1). Проучванията показват, че нитроглицеринът и нитратите имат изключително мощен ефект за намаляване на големината на отразената вълна, като по този начин понижават само централното систолно налягане и левокамерното натоварване без да повлияват съществено систолното налягане в мишничната артерия (12). Медикаментите, действащи върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система изглеждат притежават по-значим ефект върху централното пулсово налягане и твърдостта на артериалната стена от другите класове антихипертензивни медикаменти (23). През последното десетилетие няколко значими мултицентрови проучвания показват, че ACE инхибиторите и AT1-рецепторните блокери намаляват сърдечносъдовите събития в по-голяма степен, отколкото би могло да се очаква само от постигането на контрол върху АН. В проучването Heart

Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) и Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) клиничните ползи от рамиприл и лосартан значително превишават тези, постигнати с атенолол, въпреки сходното намаление на АН, измерено в мишничната артерия (5, 29). Резултатите биха могли да бъдат обяснени с различното влияние, което двата класа медикаменти оказват върху свойствата на артериалните стени и централното АН. Тези ефекти не биха могли да се обективизират при измерване само на периферните стойности на кръвното налягане. Хипотезата се потвърждава и от едно 4-седмично проучване, което показва че АСЕ инхибиторите и калциевите антагонисти са по-ефективни от β -блокери за намаляване на аортното систолно налягане (17). При лица с хипертония комбинацията от трандолаприл и ниски дози индапамид понижава САН в по-голяма степен от β -блокера атенолол при една и съща редуция на ДАН. Освен това понижението на САН при лечението с АСЕ-инхибитор е много по-силно изразено в каротидната в сравнение с мишничната артерия и е свързано със значително намаление на левокамерната хипертрофия (14). АТ1-блокертът епросартан също оказва по-силен ефект върху централното отколкото върху периферното систолно налягане (6). В проучването SAFE лечението с калциевия антагонист амлодипин самостоятелно или в комбинация с периндоприл е свързано с по-значително понижение на централното аортно налягане и хемодинамичните показатели в сравнение с конвенционална терапия с атенолол с или без диуретик, въпреки сходната редуция на периферното АН (28).

Заклучение

През последните две столетия възгледите относно прогностичната стойност на артериалното налягане търпят значително развитие. Въвеждането на маншетния сфигмоманометър в клинична-

та практика изиграва решаваща роля за количественото определяне на сърдечносъдовия риск, свързан с повишените стойности на кръвното налягане. За изчисляването му са разработени алгоритми (16), но всички от тях се основават на измерването на периферното артериално налягане в мишничната артерия. Натрупват се все повече доказателства, които показват, че централното налягане и свързаните с него показатели корелират по-точно със сърдечносъдовия риск и са независими предиктори на бъдещи сърдечносъдови инциденти. Неинвазивното измерване на централното артериално налягане чрез използването на апланационна тонометрия в радиалната артерия притежава потенциала да промени клиничната практика подобно на маншетния сфигмоманометър преди повече от 100 години. Чрез използването му лекарите могат не само да избегнат усилването на налягането в периферните артерии и да получат стойности на налягането в аортата, но и да визуализират цялата крива на централната пулсова вълна. Нейните характеристики могат да предоставят насоки за нуждата от започване или за отговора към антихипертензивната терапия, тъй като, независимо от сходния ефект върху периферното налягане, различните класове медикаменти имат различни ефекти върху централното налягане.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Agabiti-Rosei, E., G. Mancia, M. F. O'rourke, M. J. Roman, M. E. Safar, H. Smulyan, J. G. Wang, I. B. Wilkinson, B. Williams, C. Vlachopoulos. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-60.
2. Benetos, A., M. Safar, A. Rudnicki, H. Smulyan, J. L. Richard, P. Ducimetiere, L. Guize. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30(6):1410-5.
3. Chirinos, J. A., J. P. Zambrano, S. Chakko, A. Veerani, A. Schob, G. Perez, A. J. Mendez. Relation between ascending aortic pressures and outcomes in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):645-8.
4. Dahlof, B., R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen, S. Julius, G. Beevers, U. De Faire, F. Fyhrquist, H. Ibsen, K. Kristiansson, O. Lederballe-Pedersen, L. H. Lindholm, M. S. Nieminen, P. Omvik, S. Oparil, H. Wedel. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
5. Devereux, R. B., B. Dahlof, E. Gerdts, K. Boman, M. S. Nieminen, V. Papademetriou, J. Rokkedal, K. E. Harris, J. M. Edelman, K. Wachtell. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110(11):1456-62.
6. Dhakam, Z., C. M. Mceniery, Yasmin, J. R. Cockcroft, M. J. Brown, I. B. Wilkinson. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2006;19(2):214-9.
7. Domanski, M., J. Norman, M. Wolz, G. Mitchell, M. Pfeffer. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension*. 2001;38(4):793-7.
8. Franklin, S. S., S. A. Khan, N. D. Wong, M. G. Larson, D. Levy. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? *The Framingham heart study*. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
9. Haider, A. W., M. G. Larson, S. S. Franklin, D. Levy. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):10-6.
10. Hashimoto, J., Y. Imai, M. F. O'rourke. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):378-84.
11. Jankowski, P., K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka, M. Brzozowska-Kiszka, K. Styczkiewicz, M. Loster, M. Kloch-Badelek, J. Wilinski, A. M. Curylo, D. Dudek. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008;51(4):848-55.
12. Jiang, X. J., M. F. O'rourke, W. Q. Jin, L. S. Liu, C. W. Li, P. C. Tai, X. C. Zhang, S. Z. Liu. Quantification of glyceryl trinitrate effect through analysis of the synthesised ascending aortic pressure waveform. *Heart*. 2002;88(2):143-8. PMID: 1767201.
13. Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, H. Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
14. London, G. M., R. G. Asmar, M. F. O'rourke, M. E. Safar. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-9.
15. London, G. M., J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, M. E. Safar. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
16. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R. E. Schmieder, H. A. Boudier, A. Zanchetti, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellemans, S. D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtem, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J. L. Zamorano, S. Erdine, W. Kiowski, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, L. H. Lindholm, M. Viigimaa, S. Adamopoulos, V. Bertomeu, D. Clement, C. Farsang, D. Gaita, G. Lip, J. M. Mallion, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, E. O'brien, P. Ponikowski, J. Redon, F. Ruschitzka, J. Tamargo, P. Van Zwieten, B. Waeber, B. Williams. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
17. Morgan, T., J. Lauri, D. Bertram, A. Anderson. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.
18. Nelson, M. R., J. Stepanek, M. Cevette, M. Covalcic, R. T. Hurst, A. J. Tajik. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):460-72. PMID: 2861976.

19. **O'rouke, M. F., M. E. Safar.** Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200-4.

20. **Pastor-Barriuso, R., J. R. Banegas, J. Damian, L. J. Appel, E. Guallar.** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):731-9.

21. **Roman, M. J., R. B. Devereux, J. R. Kizer, E. T. Lee, J. M. Galloway, T. Ali, J. G. Umans, B. V. Howard.** Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.

22. **Safar, M. E., J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, P. M. Guyonvarc'h, G. M. London.** Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735-8.

23. **Safar, M. E., P. Jankowski.** Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(4):273-82.

24. **Schram, M. T., R. M. Henry, R. A. Van Dijk, P. J. Kostense, J. M. Dekker, G. Nijpels, R. J. Heine, L. M. Bouter, N. Westerhof, C. D. Stehouwer.** Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.

25. **Sharman, J. E., R. Lim, A. M. Qasem, J. S. Coombes, M. I. Burgess, J. Franco, P. Garrahy, I. B. Wilkinson, T. H. Marwick.** Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise. *Hypertension*. 2006;47(6):1203-8.

26. **Smulyan, H., D. S. Siddiqui, R. J. Carlson, G. M. London, M. E. Safar.** Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. *Hypertension*. 2003;42(2):150-5.

27. **Wang, J. G., J. A. Staessen, S. S. Franklin, R. Fagard, F. Gueyffier.** Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2005;45(5):907-13.

28. **Williams, B., P. S. Lacy, S. M. Thom, K. Cruickshank, A. Stanton, D. Collier, A. D. Hughes, H. Thurston, M. O'rouke.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.

29. **Yusuf, S., P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies, G. Dagenais.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Владимир Василев
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
Клиника по хипофизарни, надбъбречни и
гонадни заболявания
ул. Здраве 2, София 1431 E-mail: drvvv@mail.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vladimir Vasilev MD
USHATE „Acad. Ivan Penchev“
Clinic of Pituitary, Adrenal and Gonadal Diseases
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: drvvv@mail.bg

Българско дружество по ендокринология

Университетски курс по захарен диабет

11-13 ноември 2011г. Арбанаси – Велико
Търново, хотел Резиденс и хотел Извор

Университетски курс по захарен диабет

Българско дружество по ендокринология
Работна програма на курса:

1. Инсулиново лечение при T13Д
2. Инсулиново лечение при T23Д
3. Перорално лечение при ЗД
4. Инкретини
5. Хранене при диабет
6. Хипогликемии
7. Диабетна кетоацидоза
8. Артериална хипертония и диабет
9. Диабетна невропатия
10. Диабетна нефропатия
11. Социално-икономически фактори при социално-значими заболявания
12. Диабет и кости
13. Диабет и тиреоидни заболявания
14. Интерактивен панел – всички лектори

Университетски
курс по
захарен диабет

11-13 Ноември 2011 г,
Арбанаси- Велико Търново
Хотел Резиденс и
хотел Извор



УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации 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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист 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

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). This 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 sec-

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилията на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилията на автора (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книгата, 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.

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

Examples

Reference to a journal article:

1. 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.

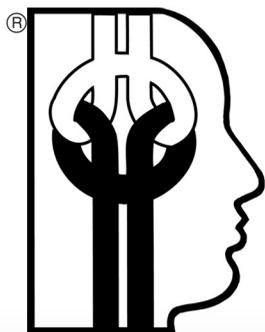
Submission of manuscripts

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
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 Rumen NINOV
© *Cover&Design* Rumen 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