



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
(БДЕ)

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

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

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),  
Г. Ердоган (Анкара), Е. Збранка (Яш), А. Изигори  
(Рим), Б. Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-  
Тейлър (Нюкасл на Тайн), М. Кокулеско  
(Букурещ), Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас  
(Атина), Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг  
(Мюнстер), А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф  
(Чикаго), М. Сerrано Риос (Мадрид),  
И. Фьовени (Буганеща)

**International Scientific Board:**

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- *Bulgarian Citation Index*
- *National Library of Medicine, Bethesda*
- *The Librarian Royal Society of Medicine, London*
- *Academic National de medicine Bibliotheque, Paris*
- *British Diabetic Association, London*
- *Who Regional Office for Europe, Copenhagen*
- *Who Health Organization Library (periodicals), Geneva*
- *Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa*

## Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIII, книжка 3, 2008

## Съдържание

### Оригинални статии

**А. Шинков, А-М. Борисова, М. Боянов, М. Митков, Т. Русев, Й. Влахов**

Честота на недостатъчност на витамин Д сред възрастни и стари жени ..... 112

**Здравко Каменов, Вера Карамфилова, Кирилина Атанасова, Атанаска Еленкова, Владимир Христов, Филип Куманов, Емил Симеонов, Сабина Захариева**

Тестикуларни тумори от адренална тъкан при пациент с вродена надбъбречно-корова хиперплазия (21 хидроксилазен дефицит – класическа форма със загуба на сол) – описание на клиничен случай и обзор на литературата ..... 125

**Невена Чакърова, Цветалина Танкова, Илияна Атанасова, Нина Асланова, Лилия Даковска**

Окислителен стрес при предиабет – определяне на серумната миелопероксидаза ..... 137

**Петя Каменова**

Честота и характеристика на кардио-метаболитните рискови фактори при пациенти с тип 2 захарен диабет ..... 143

### Казуистика

**В. Иванов, В. Каменова**

Вродена надбъбречнокорова хиперплазия в резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза – клинична хетерогенност на заболяването ..... 155

### Съобщения

Нови данни представени на EASD 2008 за Levemir® и NovoMix® 30 ..... 163

Указания за авторите ..... 165

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145 Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

• Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands  
• Nagasaki University Medical Library, Nagasaki  
• Державна Наукова Медична Библиотека, Київ

• Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio  
• ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва

ISSN 1310-8131

# Journal

---

# ENDOCRINOLOGIA

---

volume XIII, number 3, 2008

## Contents

### Original articles

**A. Shinkov, A.M. Borissova, M. Boyanov, M. Mitkov, T. Roussev, J. Vlahov**  
Prevalence of Vitamin D Deficiency in Elderly Women ..... 112

**Z. Kamenov, V. Karamfilova, K. Atanasova, A. Elenkova, V. Hristov, F. Kumanov, E. Simeonov, S. Zaharieva**  
Testicular Adrenal Rest Tumors in a Patient with Congenital Adrenal Hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency - Classic Salt-Wasting Form) – a Case Report and a Review of the Literature ..... 125

**Nevena Chakarova, Tsvetalina Tankova, Iliana Atanasova, Nina Aslanova, Lilia Dakovska**  
Oxidative Stress in Prediabetes – Evaluation of the Serum Myeloperoxidase ..... 137

**Petya Kamenova**  
Prevalence and Characteristics of Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ..... 143

### Casuistics

**V. Ivanov, V. Kamenova**  
Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency – Clinical Heterogeneity of the Disease ..... 155

### In Times

Нови данни представени на EASD 2008 за Levemir® и NovoMix® 30 ..... 163

**Instructions to Authors** ..... 165

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145  
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief (GSM 0888/68 03 43), Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

## Честота на недостатъчност на витамин Д сред възрастни и стари жени

А. Шинков<sup>1</sup>, А-М. Борисова<sup>1</sup>, М. Боянов<sup>2</sup>, М. Митков<sup>3</sup>, Т. Русев<sup>4</sup>, Й. Влахов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиничен център по ендокринология, МУ – София

<sup>2</sup> Катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология, МУ – София

<sup>3</sup> Клиника по ендокринология, ВМИ – Пловдив

<sup>4</sup> Клиника по ендокринология, ВМИ – Плевен

## Prevalence of Vitamin D Deficiency in Elderly Women

A. Shinkov<sup>1</sup>, A-M. Borissova<sup>1</sup>, M. Boyanov<sup>2</sup>, M. Mitkov<sup>3</sup>, T. Roussev<sup>4</sup>, J. Vlahov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Chair of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia

<sup>3</sup> Clinic of Endocrinology, Medical Institute – Plovdiv

<sup>4</sup> Clinic of Endocrinology, Medical Institute – Pleven

### Резюме

За разлика от началото на миналия век, сега е добре извесно, че недостигът на витамин Д засяга не само децата, но и възрастните. Особено в напреднала и старческа възраст това се отразява негативно върху костната обмяна и здравина, върху мускулната сила и тонус и редица други процеси в организма. Целта на настоящото проучване беше да се установят нивата на витамин Д сред възрастни жени да се потърсят връзки с различни фактори. Бяха

### Abstract

Unlike in the beginning of the previous century, it is now well recognized that vitamin D deficiency affects adults as it does children. The issue is most pronounced in the elderly and influences adversely bone remodeling and strength, muscle strength and tone and a number of other body processes. The aim of the current study was to assess the vitamin D status in elderly female population and to explore possible relationship with various factors. One hundred forty-two postmenopausal women were

включени 142 постменопаузални жени на възраст  $71 \pm 5,2$  г (55-80) през месеци януари-март. Измериха се ръст и телесна маса и се изчисли индекс на телесна маса (ИТМ). Изследваха се серумни нива на 25ОНД, Са, Р, Алкална фосфатаза (АФ), магнезий, общ белтък, креатинин.

**Резултати:** Средното ниво на 25ОНД беше  $35,05 \pm 17,57$  nmol/l (<17-97), като при 48 (33,8%) то бе <25 nmol/l, при 68 (47,6%) – 25-50 nmol/l и при 26 (18,3%) – над 50 nmol/l. Установи се значима негативна корелация с възрастта ( $r=-0,352$ ,  $p<0,001$ ) и с давността на менопаузата ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ), както и с нивото на алкалната фосфатаза ( $r=-0,232$ ,  $p=0,005$ ). 25ОНД показва тенденция към спадане при нарастване на ИТМ, но без статистическа значимост. Не се установи корелация със серумните Са, Р, Mg и креатинин, нито между тях.

**Заклучение:** Проучването показва висока честота на витамин Д дефицит в изследваната извадка, нарастваща с възрастта. Макар да не може да се екстраполират върху по-широки кръгове от населението, резултатите дават основание да се препоръчва масово профилактика в изследваната възрастова група.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Дефицит на витамин Д, 25 ОНД, гобавки.

---

Макар в повечето страни от Европа и Северна Америка рахитът да е ликвидиран като здравен и социален проблем, през последните години витамин Д отново стана обект на нарастващо внимание. Проучвания в САЩ и някои страни на Северна Европа показаха значима честота на дефицит на холекалциферол сред общото население и особено сред възрастните и стари хора. (19) Последващи изследвания в Южна Европа и Средиземноморския басейн установяват, че проблемът е налице и там, въпреки

included at mean age  $71 \pm 5,2$  y (55-80) in the months January to March. Body height and weight were measured and body mass index (BMI) was calculated. Serum levels of 25 OHD, Ca, P, alkaline phosphatase (ALP), magnesium, total protein, albumin and creatinine were measured.

**Results:** Mean 25 OHD level was  $35,05 \pm 17,57$  nmol/l (<17-97). In 48 subjects (33,8%) it was <25 nmol/l, in 68 (47,6%) – 25-50 nmol/l and in 26 (18,3%) – over 50 nmol/l. There was a significant correlation with age ( $r=-0,352$ ,  $p<0,001$ ), the time since menopause ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ) and the alkaline phosphatase, ( $r=-0,232$ ,  $p=0,005$ ). 25 OHD fell with the increase in BMI, but the trend was not statistically significant. No correlation with serum calcium, inorganic phosphate, creatinine or magnesium was observed.

**Conclusion:** Our study demonstrated a high prevalence of vitamin D deficiency among the studied group. Though extrapolation of the results to larger population groups is not appropriate, our data supports the recommendation for wide vitamin D supplementation in the elderly.

---

**KEY WORDS:** Vitamin D deficiency, 25 OHD, supplementation.

---

значителното слънцегреене.

По своите биохимични, биологични и физиологични отнасяния витамин Д представлява хормон. Той се синтезира в организма като прекурсор (прохормон), преминаващ две стъпки на метаболитно активиране, свързва се и осъществява ефекта си посредством ядрен рецептор и е подложен на строг контрол по пътя на отрицателната обратна връзка. Основният източник на витамин Д за човека е синтеза от прекурсори в кожата под влияние на ул-

травиолетова светлина. Пълноценното естествено хранене може да допринесе за набавяне само на до 20-30% от дневните нужди. При недостатъчна инсолация в резултат на характеристиките на трудова среда, недостатъчен престой на открито, особености в облеклото или използване на слънцезащита, синтезът в кожата се оказва недостатъчен. Най-застрашени са възрастните и стари хора, като най-висока честота на недоимък на Вит. Д се наблюдава при живеещите в старчески домове и тези с тежки и инвалидизиращи заболявания (Lips, Endocr reviews 2001). При деца недостигът на витамин Д води до рахит. Състоянието е добре известно от повече от 100 години и с провежданата през последните десетилетия профилактика в повечето европейски страни рахитът се среща все по-рядко. В същото време обаче вниманието се насочва към възрастните и стари хора, при които Д-дефицитът се оказва изключително чест. Тежките форми са свързани с остеомаляция. При леките форми, които засягат до над 50% от изследваните в някои проучвания лица (5,9,15,30), се наблюдава нарушена минерализация и повишен фрактурен риск. Смята се, че за последния допринасят и намалената мускулна сила и тонус, които заедно с възрастовата саркопения играят роля за увеличената честота на паданията при възрастни мъже и жени. До момента състоянието на проблема с недостига на витамин Д при възрастни и стари хора в България не е изследвано и данни за нашето население няма. Предвид все по-нарастващия обем данни от страните в нашата географска зона може да се очаква, че у нас проблемът също съществува.

Целта на настоящото проучване беше да се установи статусът на витамин Д сред свободно живеещо възрастно българско женско население и да се потърси връзка с нивата на серумните калций, фосфор и алкална фосфатаза като маркери за състоянието на костната обмяна, явяваща се „ефекторно звено“ в биологията на витамин Д.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Бяха изследвани 142 жени на средна възраст  $71 \pm 5,2$  г (между 55 и 80 години). Всички участнички бяха постменопаузални със средна давност на менопаузата  $27 \pm 6,8$  г (между 5 и 40 години). Средният индекс на телесна маса в групата беше  $26,6 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>. При никоя от участничките нямаше анамнеза за фрактура на бедрена шийка. Възможни вертебрални фрактури не бяха изключени поради невъзможност за повсеместно рентгеново изследване.

Пациентките бяха без суплементация с витамин Д през последния месец и към момента на включване в групата не провеждаха антиостеопорозно лечение.

На участниците беше снета анамнеза: възраст, давност на менопаузата, преживяни фрактури, провеждано лечение за остеопороза в миналото и наличие на заболявания и прием на медикаменти, повлияващи костния обмен. Лицата с данни за такива не бяха включени в проучването. Бяха измерени ръст и телесно тегло. Беше взета сутрешна кръв на гладно, поне 8 часа след последното хранене. От серума се изследваха общ калций (референтни граници 2,12-2,62 ммол/л), неорганични фосфати (0,8-1,45ммол/л), магнезий (0,7-1,2 ммол/л), обща алкална фосфатаза (до 170 Е/л), общ белтък (г/л), креатинин (мкмол/л), нива на 25-хидроксид витамин Д (25 ОНД) (нмол/л). Долната аналитична граница за 25ОНД беше 17,5 нмол/л. Допълнително изследваните лица бяха разделени на 3 подгрупи според нивата на 25 ОНД: до 25 нмол/л, 25-50 нмол/л и над 50 нмол/л. Цялата група се раздели на две подгрупи и по възрастов признак: до 70 г включително и над 70г. Данните се анализираха както в цялата група, така и по подгрупи, когато това беше подходящо. Проучването беше направено през месеците януари, февруари и март. За статистическия анализ на данните се използва SPSS for Windows v. 13,0 (SPSS Corp, Chicago, IL, USA). Изследването беше направено през периода февруари-март.

Бяха изследвани серумен калций, неорганични фосфати, алкална фосфатаза, креатинин, 25(OH)D. Привсички участнички бяха измерени ръст и телесно тегло. Изследваните лица бяха разделени в три възрастови групи: млада – до 70 г, възрастна – 70-75 г и стара – над 75 г.

Освен ако не е указано друго, количествените променливи са представени като средни и стандартни отклонения. Приложен беше t-тест, вариационен (one-way ANOVA с post-hoc анализ по Tamhane или Bonferroni), множествен регресионен анализ и графичен анализ. За оценка на разпределението се приложи тест на Kolmogorov-Smirnoff, за изследване на хомогенността на извадката – тест на Levine.

## РЕЗУЛТАТИ

Средните стойности на изследваните показатели са представени в таблица 1. При нито една от изследваните жени не се установиха значими отклонения в калциемията, фосфатемията или нивата на серумните белтъци извън съответните референтни граници.

Разпределението в подгрупи според нивата на 25(OH)D е дадено в таблица 2. При нито една от изследваните жени не се установиха стойности над 100 нмол/л, поради което не се отдели съответна подгрупа.

Разпределението на стойностите на 25(OH)D в изследваната група е представено на фигура 2. При почти 20% от изследваните жени стойностите бяха <17,5 пмол/л. Петдесетият перцентил беше на 32,4 пмол/л, 75-ият – на 44,8 пмол/л, а 95-ият – на 71,3 пмол/л. При нито една пациентка не се установиха стойности над 100 пмол/л.

Наблюдава се значима негативна зависимост на нивата на 25(OH)D от възрастта ( $r=-0,352$ ,  $p<0,001$ ). Данните са представени на фигура 2. При разделяне на изследваните жени в подгрупи по възраст до 70 г включително и над 70 г, се установи значимо по-висока честота на недоимък при

по-възрастните (Фигура 3). Сходна, очаквана асоциация имаше и с давността на менопаузата ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ). Нито един от антропометричните показатели, които бяха изследвани, (ръст, телесна маса и ИТМ) не корелираше значимо с нивата на 25(OH)D. 25(OH)D показва тенденция към спадане с нарастване на ИТМ, но разлики не достигнаха статистическа значимост. (Фигура 4).

При вариационния анализ не се установиха разлики в средните серумни нива на калция, неорганичните фосфати, общия белтък, магнезий и креатинина между подгрупите. (Фигура 5). Не се наблюдава и корелация между нивата на 25(OH)D и някой от изброените показатели. Въпреки, че средните стойности на алкалната фосфатаза показват тенденция към нарастване с намаляване на нивата на вит. Д, разликите между групите не достигат статистическа значимост (ANOVA, post hoc Tamhane  $p=0,092$ ). При корелационния анализ обаче се установи негативна значима корелация между двата показателя (Spearman,  $r=-0,232$ ,  $p=0,005$ ). Интересно, АФ корелираше негативно с нивото на серумния албумин ( $r=-0,420$ ,  $p=0,001$ ) и по-слабо, но отново значимо с индекса на телесна маса ( $r=-0,230$ ,  $p=0,006$ ).

## Обсъждане

Неслучайно витамин Д е обект на нарастващ интерес през последните години. Големият обем натрупани данни показва неговата многостранна роля не само за осигуряване на костното здраве, но и като вероятен регулатор на клетъчните процеси в много тъкани и органи. В костта недоимъкът на витамин Д води до нарушена минерализация, вторичен хиперпаратиреоидизъм и повишен фрактурен риск, а в тежките случаи – до остеомаляция. Заместването с витамин Д (заедно с достатъчен калциев прием) има благоприятен ефект върху калциево-фосфорната обмяна. Намаляват нивата на паратхормон, алкална фосфатаза и резорбтивни маркери и се съхранява костната минерална плът-

**Таблица 1.** Стойности на изследваните показатели. Данните са представени като средни, минимални и максимални стойности и стандартни отклонения.

**Table 1.** Studied parameters. Data are presented as means, minimum, maximum and standard deviations

	Брой/N	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Средна Mean	SD
<b>Възраст/</b> Age (y)	141	55	80	71,12	5,19
<b>Ръст/</b> Height (cm)	142	140,0	173,0	157,504	7,10
<b>Телесна маса/</b> Weight	142	39,8	102,5	65,89	10,06
<b>Менопауза (г)/</b> Years since menopause	127	5,0	40,0	22,62	6,77
sCa (mmol/L)	142	2,15	2,92	2,44	,12
sP (mmol/L)	142	,80	1,90	1,19	,164
sAP ol/L	142	37	203	89,82	29,76
S Vit D (nmol/L)	142	15,00	97,00	35,05	17,57
Mg (mmol/L)	47	,7	,9	,811	,069
<b>ИТМ/</b> BMI kg/cm <sup>2</sup>	142	15,17	43,79	26,62	4,15

**Таблица 2.** Разпределение на изследваните лица в подгрупи според нивата на витамин Д. Възрастта в групата с най-високи серумни нива е значимо по-ниска от тази в другите две групи.

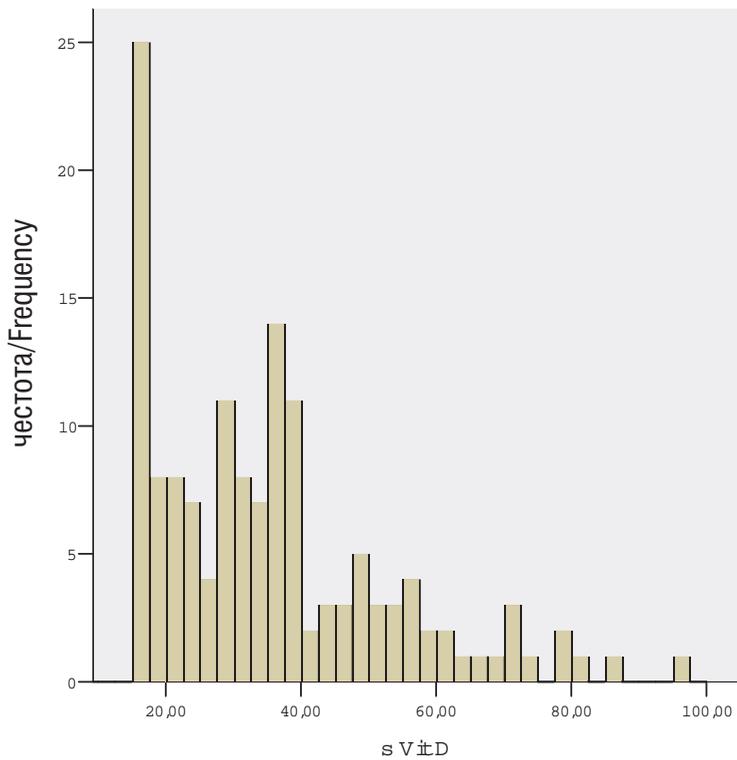
**Table 2.** Grouping of the studied subjects according to 25(OH)D levels. Mean age was significantly lower in the group with the higher D levels than in the other two groups.

	Честота/Frequency	Процент/Percent	Средна възраст/ Mean Age
<b>Нива &lt; 25 nmol/l</b>	48	33,8	73,19
Levels 25-50 nmol/l	68	47,9	71,14
> 50 nmol/l	26	18,3	67,34
Общо/Total	142	100,0	71,12

ност (4,25,26,29,32) Обратното, честота на дефицита на витамин Д сред болните с остеопороза е изключително висока и например в едно проучване на постменопаузални жени в Ливан Gannage-Yared и сътрудници съобщават нива под 30 нмол/л при 84,9% от изследваните (7) Интересно е, че макар авторите да установяват значителни разлики между нивата при християнско и мюсюлманско население,

проблемът съществува и в двете групи. С други думи явно роля играят не само традиционните особености в облеклото в тази страна със значително слънцегреене.

Недоимъкът на витамин Д се свързва с намаляване на интрацелуларния калций в миоцита, както и атрофия на бързите мускулни влакна (тип II) (31) Този факт, заедно с миалгичния синдром може да обясни



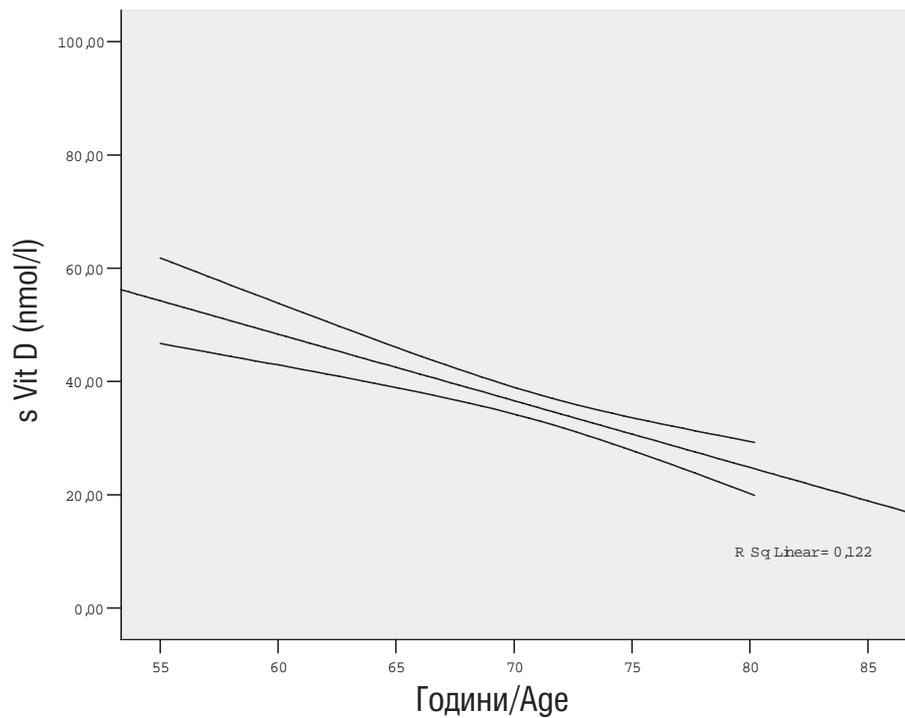
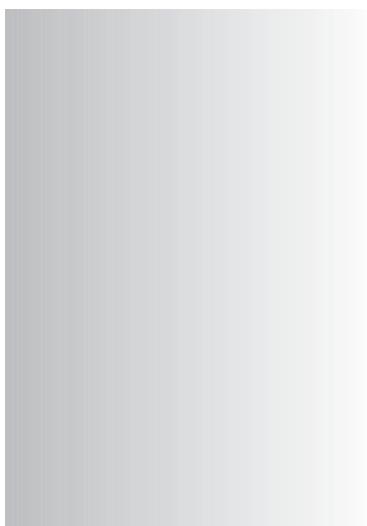
**Фигура 1.** Хистограма на разпределението на изследваните лица според нивата на 25 ОНД.

**Figure 1.** A histogram of the distribution of the studied subjects according to 25 ОНД levels.

Mean = 35,0475  
 Std. dev. = 17,56561  
 N = 142

**Фигура 2.** Зависимост на нивата на витамин Д от възрастта.

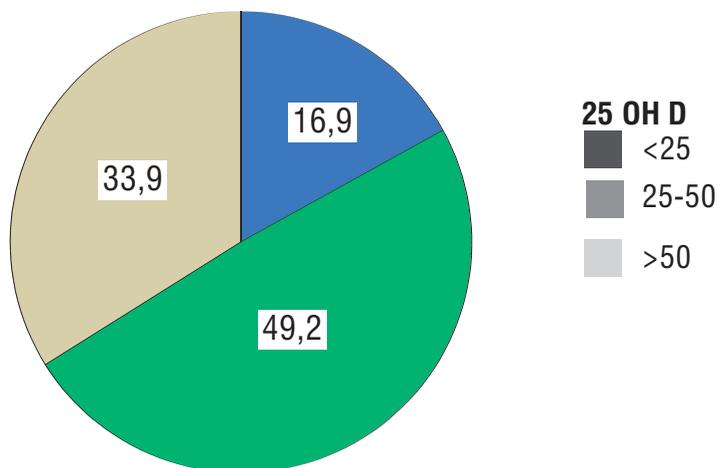
**Figure 2.** Dependence of serum vitamin D levels of age.



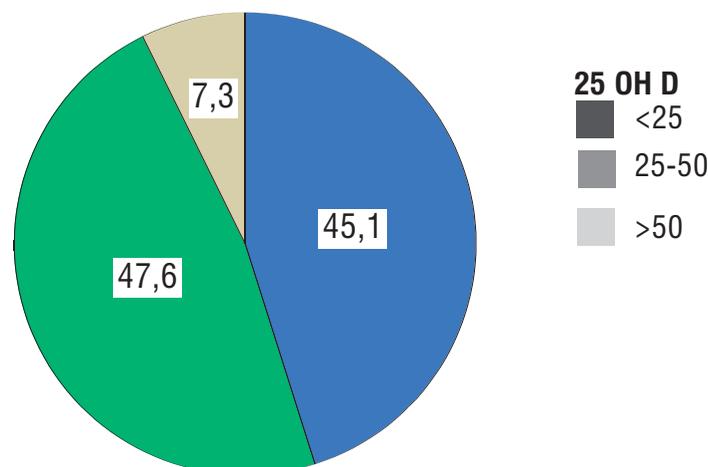
**Фигура 3.** Разпределение на лицата с различни нива на 25ОН D според възрастовата група. А. Възраст до 70 години включително. Б. Възраст над 70 години. Данните са представени като проценти. Разликите в честотите между двете възрастови групи са значими (Pearson хи квадрат,  $p < 0,001$ )

**Figure 3.** Distribution of the subjects with different 25 OH D levels according to age – A. Up to 70 years, and B. Over 70 years. Data are presented as percents. The differences between age groups are significant (Pearson chi-square,  $p < 0,001$ )

Възраст до 70 години/Age over 70 years



В  
А  
Възраст до 70 години/Age over 70 years



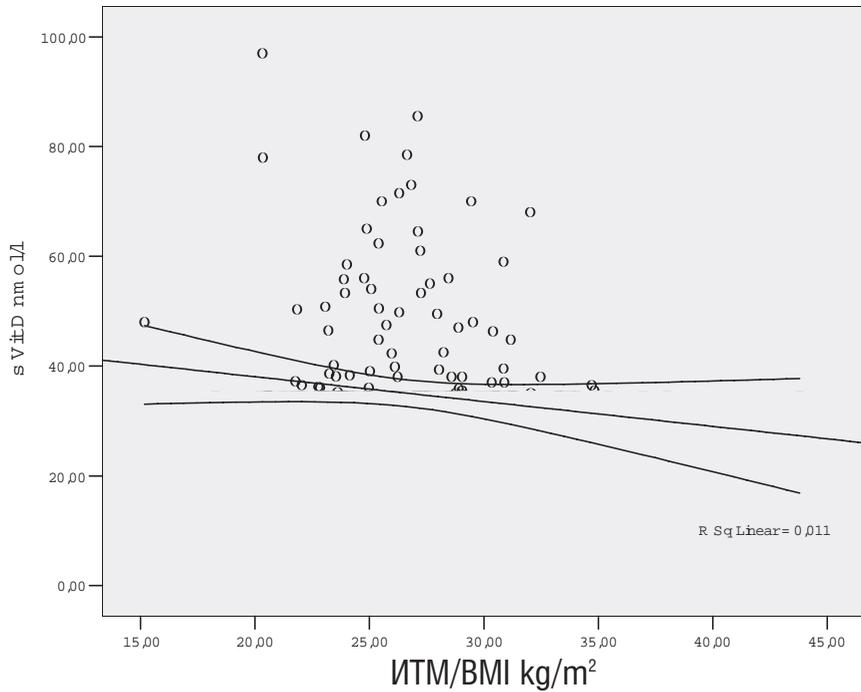
нарушаването на походката и на постуралните рефлексии, съответно увеличената честота на падания при тези пациенти. Авторите на редица проучвания установяват и връзка на витамин Д с някои чести злокачествени заболявания. Високите нива на 25 ОН D се свързват със значимо намален риск от рак на гърдата – съобщават се отношения на риска около 0,5 (8) Сходна наблюдения се цитират и за рака на простатата, при който ниските серумни нива на 25ОН D са асоциирани с 1,7 до 2,4-кратно повишен риск. (1)

Безспорен е вече фактът, че при възрастните проблемът с дефицита на вита-

мин Д е сериозен и повсеместно разпространен. Проблем при интерпретацията на резултатите от проучванията обаче е дефинирането на понятието „дефицит на витамин Д“. За разлика от повечето лабораторни показатели, за които съществуват ясни референтни граници и ясно дефинирани патологични състояния при отклонение от тези граници, за витамин Д нещата са по-нясни. Още по-трудно е формулирането на препоръки. Понастоящем се приема, че „адекватни“ са нива, при които не възниква патологичен отговор, т.е. не се наблюдава реактивно повишаване на паратхормона и алкалната фосфатаза и спа-

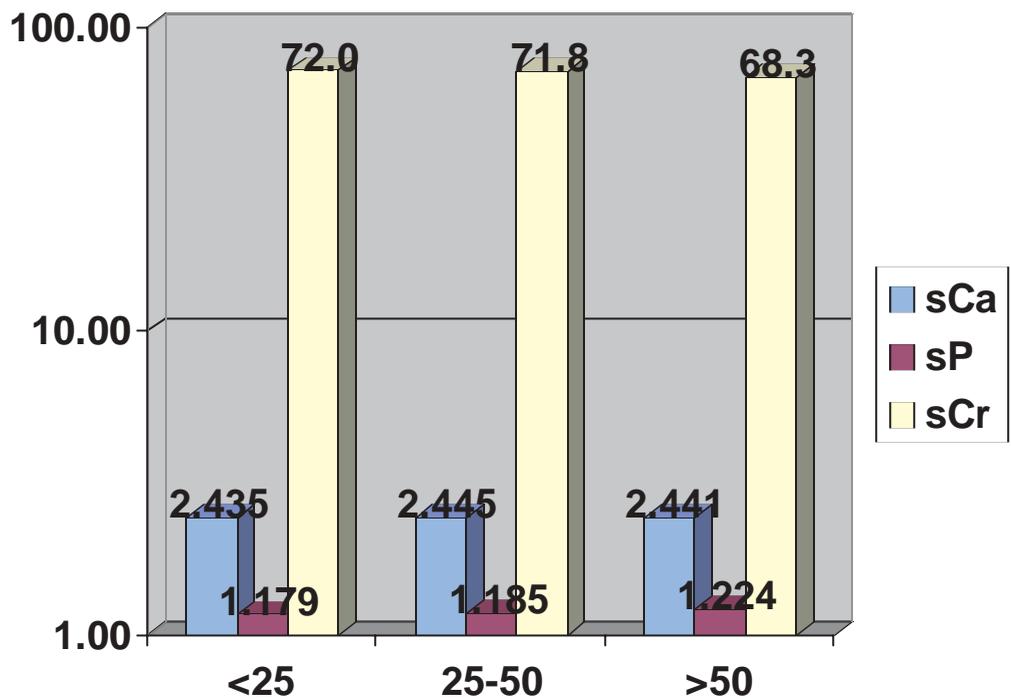
**Фигура 4.** Корелация между нивата на вит. Д и ИТМ. Въпреки тенденцията към по-ниски стойности с нарастване на ИТМ, връзката не е значима.

**Figure 4.** Correlation between vitamin D levels and BMI. Though a trend is observed towards lower 25OH D levels with the increase in BMI, it did not reach statistical significance.



**Фигура 5.** Серумни нива на калций, неорганични фосфати, креатинин. Разликите между трите групи не са значими (ANOVA, post hoc Bonferroni, за всички p=NS). Скалата на ординатата е логаритмична поради разликите в стойностите на sCa/sP и sAlP. sCa и sP са представени в ммол/л, а sCr – в мкмол/л.

**Figure 5.** Serum levels of Calcium, inorganic phosphate and serum creatinine. Differences between groups are not significant (ANOVA, post hoc Bonferroni, за всички p=NS). A logarithmic ordinance scale is used due to the differences in the values. sCa and sP are presented as mmol/l and sCr is presented as mcmmol/l.



гане на калция и фосфатите. Gomez-Alonso и сътр., например изследват участници в проучването EVOS, които не са лекувани за остеопороза до момента, и установяват повишаване на ПТХ при 33% от лицата с 25ОН D пог 25 nmol/l, при 16% от тези пог 45 nmol/l и при нито един от тези с нива над 100 nmol/l. (10) Въз основа на подобни данни понастоящем за оптимални се приемат нива над 100 nmol/l. В подкрепа на тази стойност са изследвания, показващи, че чревната абсорбция на калция достига плато при серумни нива на 25 ОНD > 80 nmol/l. (12) В зоната между 50 и 100 nmol/l много автори съобщават както нарастване на ПТХ, така и увеличаване на костната резорбция. (2,3,18,23)

При нива пог 50 nmol/l се приема наличие на лек дефицит, а при нива пог 25 nmol/l – за тежък. В последната група може да се очаква клинична симптоматика и при по-нататъшно спадане – изява на остеомалация. Ниските нива на 25 ОНD се асоциират и с повишен фрактурен риск. Сред възрастни пациенти с преживян мозъчен инсулт Sato и сътр. наблюдават фрактури на бегрена шийка при 8,5% от тези с 25 ОНD <25 nmol/l и при нито един от групата с нива >50 nmol/l. (27) Цитираните данни ни дадоха основание да разделим изследваните лица според нивата на витамин Д, както е представено в „Материал и методи“.

Различните автори съобщават честота на недоимъка на витамин Д в много широки граници според обхванатата популация и географските особености на района (Таблица 3). (19)

Въпреки традиционното схващане, че от недоимък на витамин Д могат да страдат хора в двата крайни пункта на жизнения път – новородени и кърмачета и възрастни хора, напоследък става ясно, че това не е така. При проучване сред момичета в училищна възраст в Китай Foo и сътрудници откриват нива пог 25 нмол/л при 32,8% от изследваните и пог 50 нмол/л при 89,2%. За разлика от резултатите на други проучвания, те намират позитивна ко-

релация между нивата на 25ОН D и телесната маса, но не и процента на мастна тъкан. (6) Вероятно за това значение имат както особеностите на възрастта, така и някои етнически и расови различия (16). Подобни резултати съобщават и Gordon и сътр, въз основа на изследване на младежи на възраст 11-18 години в САЩ. Те откриват нисък 25ОН D при 42% от изследваните. (11) Също в САЩ Smotkin-Taniguchi и сътр. описват ниски нива на 25ОН D при над половината (55,2%) от изследваната група деца с наднормено тегло. Те намират и значимо по-ниски нива при децата с по-високостепенно затлъстяване. (28)

Нашите резултати показват тежък дефицит в 33,8% и сравнително високи нива (над 50 nmol/l) – само в 18%. Изследването е проведено през втората половина на зимата, т.е. надига в годишните вариации на витамин Д, сред жени в напреднала и старческа възраст. Вероятно установените ниски резултати могат да се обяснят с посочените особености, но така или иначе е явно, че проблемът е сериозен, особено в групата над 70-годишна възраст. При тях тежък дефицит е налице при 48%, а сравнително високи нива на 25 ОНD открихме само при 7%. Така тежестта на наблюдавания у нас недоимък надвишава данните, представени от голяма част от цитираните автори. В Ирландия например Hill и сътрудници изследват през зимата възрастни жени и съобщават нива пог 50 нмол/л при 48% от лицата и пог 25 нмол/л само при 7%. (13)

Нашите резултати са близки до представените от Diamond и сътр. Тяхното изследване обхваща жени от мюсюлманска общност на възраст 20-65 г, при които традиционното облекло грастично намалява възможностите за образуване на витамин Д в кожата. Сред изследваните от нас жени роля за дефицита вероятно също играе избягването на излагане на слънце, макар и по по-различни причини. Препоръката „да се пазят от слънце“, се отправя често, особено към по-възрастните. При тях обаче са налице възрастови промени в кожата метаболитизъм и в стомашно-чревния

**Таблица 3.** Данни от различни проучвания на честотата на дефицита на витамин Д.  
**Table 3.** Data from various studies of vitamin D deficiency.

Проучване/Study	Изследвана група Studied population	Находка/Findings
Liu et al, 1997(20)	155, Канада/Canada	<25 nmol/l 9% през септември/in September 18% след зимата/after the winter
Holick et a, 2005 (15)	1536, САЩ/USA	<50 nmol/l 18% <75 nmol/l 52%
Moussavi et al (22)	318, Иран/Iran	<50 nmol/l 72,1% от жените/ of females
Thomas et al (30)	290	<37,5nmol/l 57% <20 nmol/l 20%
Hochwald et al (14) Gaugris et a (9) Pasco et a (24)	296, Израел/Israel 11023, САЩ/USA 3280, Австралия/ Australia	<37,5% 26% <37,5% 50-70% <28 nmol/l 14%
Diamond et al (5)	146, Австралия/Australia	<30 nmol/l 68,1%

тракт и избягването на слънцето ги лишава напълно от възможността да си „получат дозата“.

Не без значение са и особеностите в храненето. Морската риба, която е важен източник на витамин Д в северните страни и Япония, рядко присъства на традиционната българската трапеза. Nakamura и сътрудници установяват значимо по-високи зимни нива на 25 ОНД сред изследваните лица, консумиращи риба 4-7 дни в седмицата в сравнение с неконсумиращите. В това отношение САЩ е пример за сравнително успешен опит за справяне с недоимъка на витамин Д посредством суплементация на хранителните продукти.

При оценка на нивата на 25 ОНД се съобщават и други фактори, които могат да ги повлияят. В едно голямо изследване, обхващащо 2187 участници Knopradsen и сътрудници намират значима негативна връзка между индекса на телесна маса и нивата както на 25ОН D, така и на 1,25 ОН2

D. В цитираното проучване при лицата с ИТМ над 39,9 серумните концентрации на 25ОН D са с 24% по-ниски от тези в подгрупата с ИТМ < 25. (17) Подобни резултати съобщават и Smotkin-Tangorra и сътр. сред пограстващи. В нашето проучване не открихме асоциация на измерените стойности на витамин Д с телесната маса. По отношение на ИТМ се наблюдава тенденция към по-ниски нива с нарастване на ИТМ без разликите да са значими. Възможно обяснение на тази находка се крие във възрастовия строеж на изследваната от нас група. Много е вероятно други фактори като възраст, инсоляция, начин на живот и хранене да оказват много по-мощен ефект и да елиминират възможното въздействие на телесната композиция.

Така при множествения логистичен регресионен анализ, включващ възрастта и ИТМ като независими фактори, връзка се установи само с възрастта, но не и с ИТМ.

Недостатък на нашето изследване е

липсата на данни за нивата на ПТХ – т.е. не можем да дадем обективна клинична оценка на находката. Изследването на серумните калций, неорганични фосфати и алкална фосфатаза обаче не показаха значими отклонения.

Алармиращ е фактът, че изследваните жени не приемат системно витамин Д-съдържащи препарати. Като се има предвид, че основният естествен източник на витамин Д за организма е излагането на слънце, понастоящем препоръките са насочени към увеличаване на инсолацията от една страна и прием на витамин Д от друга. И тъй като ефектът от излагането на слънце е трудно предвидим и свързан с редица индивидуални, здравни, географски и културелни особености, в момента се акцентира повече на даването на достатъчно количество витамин Д под формата на разнообразни добавки или фортификация на хранителните продукти. Ефектът от приема на витамин Д като добавка доказано води до повишаване на серумните нива на 25 ОНД и елиминира неблагоприятните ефекти на дефицита. Margoliff и сътрудници установяват нива под 100 пмол/л при 90,7% от лицата, които не приемат добавка, при 52,2% от тези, приемащи 400 Е/ден и 38,5% от приемащите 400-1200 Е дневно. (21) Тези и подобни данни дават основание да се препоръчва широка суплементация с витамин Д или активни метаболити на витамин Д. Последните са особено подходящи при лицата в по-напреднала възраст, при които обмяната на витамин Д естествено се влошава. Още повече, че има данни за намален брой на фрактурите при лекуваните с активни метаболити.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашето изследване ние установихме висока честота на дефицит на витамин Д. Предвид сезона и извадката – жени предимно в напреднала и старческа възраст, резултатите от проучването не могат да се екстраполират върху по-голяма част от населението. За подобна цел е нужно

проучване с по-голям мащаб и подходящ дизайн. Въпреки това, въз основа на нашите резултати може да се приеме, че проблемът с дефицита на витамин Д сред възрастното население е значим и налага вземане на съответни мерки. В този контекст резултатите ни подкрепят препоръките за масов прием на витамин Д и метаболити сред населението в напреднала възраст в дози, съобразени с общоприетите препоръки и с индивидуалното състояние на пациентите.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M and Tuohimaa P, Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control*, 11, 2000, (9): 847-852
2. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7:439-443;
3. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE, Plasma 25-hydroxyvitamin D, season, and serum parathyroid hormone levels in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 65, 1997, 67-71;
4. Devine A, Wilson SG, Dick IM, Prince RL, Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 75,2002, 283-288
5. Diamond H, S Levy, A Smith, P Day, High bone turnover in Muslim women with vitamin D deficiency, *MJA* 177, 2002, 139-141.)
6. Foo LH, Zhang Q, Zhu K, Ma G, Trube A, Greenfield H, Fraser DR. Relationship between vitamin D status, body composition and physical exercise of adolescent girls in Beijing. *Osteoporos Int*. 2008, Jul 16.(nog печам)
7. Gannag-Yared MH, Maalouf G, Khalife S, Challita S, Yaghi Y, Ziade N, Chalfoun A, Norquist J, Chandler J, Prevalence and predictors of vitamin D inadequacy amongst Lebanese osteoporotic women. *Br J Nutr*. 17, 2008, 17:1-5.
8. Garland CF, Garland FC and Gorham ED, Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann NY Acad Sci* 889,1999, 107-119

9. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Binkov J, Sen SS. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *QJM* 98, 2005, 9, 667-76.
10. Gomez-Alonso C, Naves-Diaz ML, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez JB, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl.* 85, 2003, S44-8
11. Gordon CM, K. C. DePeter; H. A. Feldman, E. Grace, S. Jean Emans, Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158, 2004, 531-537
12. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22, 2003, 142-146
13. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D status of 51-75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutr.* 9, 2006, 2, 225-33
14. Hochwald O, Harman-Boehm I, Castel H. Hypovitaminosis D among inpatients in a sunny country. *Isr Med Assoc J*, 6, 2004, 2, 82-7.
15. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2005, 6, 3215-24
16. Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, Green SB, Hollis BW, Yu Z, Martinez ME. Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr.* 87, 2008, 3:608-13
17. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 47, 2008, 2, 87-91
18. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variation in intact PTH. *N Engl J Med* 321, 1989, 1777-1783
19. Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477-501
20. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc*, 45, 1997, 5, 598-603
21. Margiloff L, S. S. Harris, S. Lee, R. Lechan, B. Dawson-Hughes, Vitamin D Status of an Outpatient Clinic Population, *Calcif Tissue Int* 69, 2001, 263-267
22. Moussavi M, Heidarpour R, Aminorraya A, Pour-naghshband Z Amini M. Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res* 64, 2005, 3, 144-8
23. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 1995, 1052-1058
24. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 19, 2004, 5, 752-8.
25. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2000, 3011-3019
26. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton J, Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 13, 1998, 168-174
27. Sato Y, T. Asoh, I. Kondo, K. Satoh, Vitamin D Deficiency and Risk of Hip Fractures Among Disabled Elderly Stroke Patients, *Stroke.* 32, 2001, 1673-1677
28. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 20, 2007, 7, 817-23
29. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 370, 2007, 657-666
30. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12):777-83
31. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW and Duursma SA, Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging (Milano)* 12, 2000, 6, 455-460
32. Zhu K, A Devine, IM. Dick, S G. Wilson, and R L. Prince, Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Hip Bone Mineral Density and Calcium-Related Analytes in Elderly Ambulatory Australian Women: A Five-Year Randomized Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2008, 743-749

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

2008 – 2009, years of  
bone health activism



**STAND  
TALL,** speak out for your bones!



International  
Osteoporosis  
Foundation

World Osteoporosis Day  
October 20, 2008

[www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)

World Osteoporosis Day 2008  
is supported by these  
Global Gold Sponsors:



**Tetra Pak**  
protects what's good™

NOVARTIS *Lilly*

## Тестикуларни тумори от адrenalна тъкан при пациент с вродена надбъбречнокорова хиперплазия (21-хидроксилазен дефицит – класическа форма със загуба на сол) – описание на клиничен случай и обзор на литературата

Здравко Каменов, Вера Карамфилова, Кирилина Атанасова, Атанаска Еленкова<sup>1</sup>, Владимир Христов, Филип Куманов<sup>1</sup>, Емил Симеонов<sup>2</sup>, Сабина Захариева<sup>1</sup>

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“,

<sup>1</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,

<sup>2</sup>Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

## Testicular Adrenal Rest Tumors in a Patient with Congenital Adrenal Hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency - Classic Salt-Wasting Form) – a Case Report and a Review of the Literature

Z. Kamenov, V. Karamfilova, K. Atanasova, A. Elenkova<sup>1</sup>, V. Hristov, F. Kumanov<sup>1</sup>, E. Simeonov<sup>2</sup>, S. Zaharieva<sup>1</sup>

Clinic of Endocrinology, „Alexandrovska“ University hospital,

<sup>1</sup>University Clinical Centre for Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“,

<sup>2</sup>Pediatric Clinic, „Alexandrovska“ University hospital, Medical University – Sofia

### Резюме

Представя се случай на 35 годишен мъж с вродена надбъбречнокорова хиперплазия (ВНХ сол-губеща форма при 21-хидроксилазен дефицит), който е бил адекватно лекуван до 14-15 г., след което е прекратил лечението си. Двадесет години по-късно се установява тумор на левия надбъбрек с размери 67/45 mm с хистологична диагноза адренокортикален карцином. След операцията МРТ показва нодуларна хиперплазия на десния надбъбрек, а десният тестис уве-

### Abstract

The case of a 35-year old man with congenital adrenal hyperplasia (CAH, salt-wasting form due to 21-hydroxylase deficiency), adequately treated until his 14-15 years of age is presented. Later he stopped his treatment. A tumor on the left adrenal gland, sized 67/45 mm, with histological features of adrenal cortical cancer, was diagnosed 20 years later. After the operation MRI shows nodular hyperplasia of the right adrenal gland and the right testis substantially increases in size and density. The ultrasound

личава значително размерите и плътността си. От ултразвуковото изследване се констатира тумор с размери 26/28/33 mm, ангажиращ почти целия тестис и по-малка формация в левия тестис, който е с обем 3,4 ml. Тестикуларният тумор се е повлиял („омекнал“) от започнатото наново заместително лечение с преднизолон. На настоящия етап пациентът отказва предложената тестикуларна биопсия. Данните от мониторирането на формациите в тестисите и десния надбъбрек и хормоналните нива в хода на консервативното лечение са определящи за оформянето на окончателната терапевтична стратегия.

Тестикуларните тумори от адrenalна тъкан се срещат често при пациенти с ВНХ и в повечето случаи са индикатор за неефективността на заместителното лечение, но могат да се развият и при адекватна субституция. Ултразвуковото изследване е достъпен метод за тяхното диагностичиране още в субклиничния етап, когато има повече възможности за медикаментозното им повлияване. Това налага активен ултразвуков и физикален скрининг при мъжете с ВНХ. Като правило тестикуларните тумори са бенигни, но при голяма давност и размери водят до дефинитивна загуба на репродуктивните функции. Поведението е консервативно, но в отделни случаи, при липса на ефект от него и след внимателна оценка на органа и хормонален статус може да се предприеме оперативна интервенция.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** вродена надбъбречнокорова хиперплазия, 21-хидроксилазен дефицит, тестикуларни тумори

---

ВНХ се дължи на ензимни дефекти в биосинтезата на кортизола и/или алдостерона в надбъбречната кора. Това са група от автозомно-рецесивни заболявания, като най-често се извява дефицит на 21-

examination finds a tumor 26/28/33 mm in size, engaging almost the whole right testis and a smaller formation in the left one, whose volume is 3.4 ml. The testicular tumor has been influenced („softened,“) by the restarted replacement therapy with prednisolon. At the present moment the patient refuses the offered testicular biopsy. The follow-up data from the formations in the testes and right adrenal gland and the monitoring of hormonal levels in the course of the conservative treatment will determine the final therapeutic strategy.

Testicular adrenal rest tumors (TART) are frequently found in patients with CAH and in most cases indicate ineffective replacement therapy, but might develop under adequate substitution. Ultrasound examination is an accessible method for their diagnosis even in the sub-clinical stage, when the chances to be influenced by medical treatment are better. This requires active ultrasound and physical screening in men with CAH. As a rule, the testicular tumors are benign, but with increasing duration and size they can lead to definite loss of testicular fertility function. The approach is conservative in a rule, but in rare cases, when there is not effect, and after a careful assessment of the organ and hormonal status surgical treatment should be considered.

---

**KEY WORDS:** congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, testicular tumors

---

хидроксилазата, достигащ до 90-95% от всички случаи на ВНХ (1,2). Делеция или мутация на цитохром P450 21-хидроксилазния ген се свързва с понижената синтеза на глюкокортикоиди (ГК) и често на минерал-

кортикоиди (МК). Това води до повишена секреция на кортикотропин рилийзинг хормона (КРХ) и адренокортикотропния хормон (АКТХ), адrenalна хиперплазия и ексцесивна продукция на надбъбречни андрогени и стероидни прекурсори преди ензимния дефект (3). Клиничната изява на 21-хидроксилазната недостатъчност може да бъде от много тежка до лека в зависимост от степента на ензимната активност. Различават се три основни форми:

- Класическа сол-губеща, която достига до 75% от всички случаи на ВНХ, с тежка клинична изява свързана с понижена секреция на кортизол и алдостерон, повишена адrenalна андрогенна продукция в ранния фетален период и вирилизация на външните гениталии. Дефицитът на алдостерон води до хипонатриемия, хиперкалиемия, метаболична ацидоза, повишена плазмена ренинова активност (ПРА), намален плазмен обем, дехидратация и хипотония до хиповолемичен шок, който може да се изяви непосредствено след раждането.

- Класическа проста вирилизация, която се характеризира с прогресивна вирилизация на външните гениталии, ускорено соматично и полово развитие с ранно костно узряване и спиране на растежа. При тази форма има засягане на 21 хидроксилазната ензимна система само в зона фасцикулата на надбъбречната кора, без развитие на алдостеронов дефицит.

- Некласическа (късна) форма, която може да бъде асимптомна или да се изяви в по-късна възраст (4).

Представяме 35 г. пациент с ВНХ – 21-хидроксилазен дефицит, тежка форма със загуба на сол. Поради неадекватна хормоналнозаместителна терапия включително отказ от лечение в продължение на много години, при пациента са установени тежки ендокринно-метаболични нарушения и развитие на надбъбречни и тестикулни тумори.

## Клинични данни

Б. Б., 35 г., второ дете на здрави родители. Първото им дете, момиче, е родено с двойствени външни гениталии и е починало на 2 месечна възраст поради повръщане, диария и тежка дехидратация. В семейството има здрав брат на 28 г.

Заболяването се изяснява на около 20 дневна възраст с повръщане и диария. Хоспитализиран в Инфекциозна болница, където е консултиран с детски ендокринолог. Преведен в клиника по детска ендокринология, където е потвърдена диагнозата на ВНХ, тежка форма със загуба на сол и е започнато адекватно лечение с ГК и МК (Prednisolon и Cortineff). Това лечение е осигурило нормално физическо и нервно-психично развитие до средата на юношеската възраст (14-15 г.), когато хормоналната заместителна терапия постепенно загубила системния си характер и била преустановена – първо е спрял Cortineff, а малко по-късно и ГК субституция е била прекратена. След 15 годишна възраст пациентът не се лекувал и се е чувствал добре.

През април 2007 г. при направени профилактични изследвания и установен (в скоби са дадени референтните стойности където е необходимо) 17-ОН-прогестерон (17-ОН-П) 8 ng/ml (2-2,3) отново е назначена терапия с Prednisolon 15 mg/d, който е приеман около 1 месец и отново е спрял по същите причини. Последва хоспитализация, в хода на която ехографски се установява леко увеличение на десния надбъбрек и голяма солидна формация на левия надбъбрек с размери около 5 cm. От МРТ-формация на ляв надбъбрек с размери 67/45 mm с ретроперитонеална лимфаденомегалия, без данни за хипофизен аденон. Характеристиката на трите надбъбречнокорови оси преди операцията е: ГК-нисък кортизол в 8h -141 pmol/l и повишен АКТХ 14,5 pmol/l (2,2-12,2) и 101 pg/ml (< 46); Андрогени – тестостерон и ЛХ - нормални, ФСХ 0,1 mlU/l (1,5-12,4) и инхибин В 28 ng/l (120-400),

спермограма - азооспермия; МК - високи ренин и алдостерон при запазен отговор на каптоприловия тест, нормални електролити. Нормален е бил и проведеният орален глюкозо-толерансен тест.

През 10. 2007 г. е извършена ендоскопска **левостранна адrenaлектomia** с хистологичен резултат – адренокортикален карцином. Постоперативно на фона на Prednisolon 5 mg от хормоналните изследвания се установяват: нисък свободен кортизол в урината, по-висок АКТХ 941 (< 46 pg/ml) в сравнение с предоперативния и 17-ОН-П > 151 pmol/l (< 9.4), нормален дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕАС). Алдостеронът намалява, но пак остава над нормата, калият е нормален. През 11. 2007 г. от направената ехография на коремни органи – данни за солидна формация 46/23 mm в областта на десния надбъбрек. МРТ – фиброзни промени в ложето на отстранения тумор, **нодуларна хиперплазия на десния надбъбрек** при липса на данни за уголемени ретроперитонеални лимфни възли. След операцията пациентът забелязал нарастване и уплътняване на десния тестис без промяна в левия. Смята, че в хода на заместително лечение с Prednisolon 15mg/d формацията е „омекнала“. Съобщава за увеличаване на телесното тегло и повишени стойности на артериалното налягане до 160/90-100 mmHg, на лечение с Vasopren 5 mg.

**От статуса:** Пациентът постъпва в клиниката в добро общо състояние. Ръст 160 cm, тегло 105,3 kg, ИТМ 41,1, талия 100 cm. Хиперстеничен хабитус. Окосмяване от мъжки тип. Ритмична сърдечна дейност, СЧ 80 /min. АН –140 /80 mm Hg. Корем над нивото на гръдния кош, неболезнен при палпация. Оперативен цикатрикс в лява лумбална област. Десен тестис - сферичен с размери около 15 ml, плътна консистенция, гладка повърхност, леко болезнен при палпация. Ляв тестис – хипопластичен с размери около 4 ml, с еластична консистенция, не болезнен при палпация.

Изследванията са представени в таблица 1.

**Ехография на коремни органи:** Чернодробна стеатоза. Хиперплазия на десен надбъбрек. ДД Агенома гл. супрареналис декстра.

**Ехография на тестиси:** В десния тестис се визуализира сферична, нехомогенна, хипоехогенна формация с размери 26/28/33 mm (12,5 ml) добре отграничена с рязък и гладък контур, с дистално усилване (фиг. 1 и 2). Каудално от нея се огледа относително съхранена тестикуларна тъкан в малко количество и с форма на полумесец. Левият тестис е с размери 14/21/24 mm (3,4 ml), хиперехогенен (фиг. 3). В краниалния полюс се визуализира хетерогенна, предимно изоехогенна на тестиса лезия с груб строеж и неясни граници.

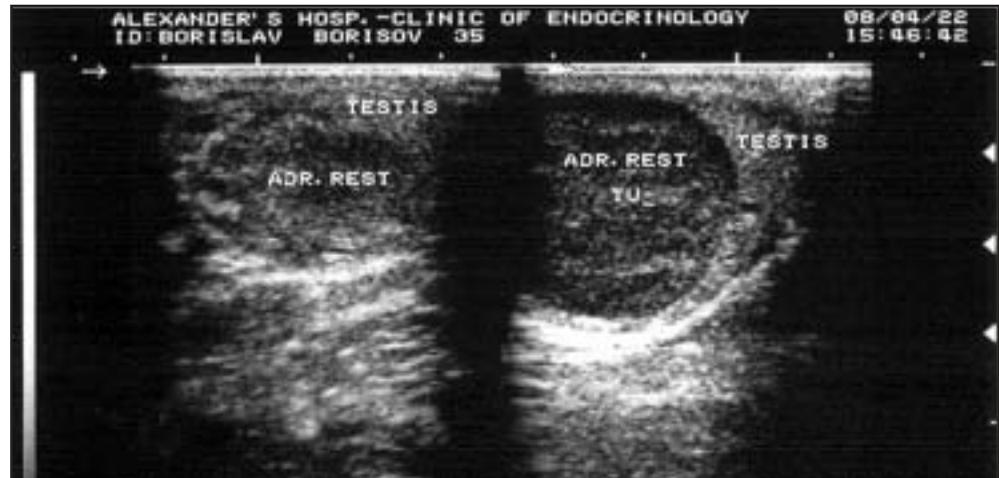
### Обсъждане

Касае се за 35-годишен пациент с вроден 21-хидроксилазен дефицит със загуба на сол. При всички контролни хормонални изследвания до момента е имал високи нива на 17-ОН-П и АКТХ. Подобряване на състоянието по отношение на минералкортикоидната ос е настъпило вероятно вследствие на активиране на РААС (висок ренин) и индукция на СYP11B2 (под блока), с последващо активиране на алдостероновата секреция при развиващата се хиперплазията на двете надбъбречни жлези и вероятно от формацията в тестиса. В подкрепа на това е и запазеният отговор на каптоприловия тест. Възможна е и ектопична експресия на елементи на РААС в намерените адrenalни или тестикуларни тумори. Въпреки констатираните нееднократно високи алдостероновы нива липсва изразен клиничен ефект и хипокалиемия – артериалната хипертония е с неголяма давност (кореспондираща с повишаването на теглото и разгръщането на метаболитния синдром) и се контролира с монотерапия в

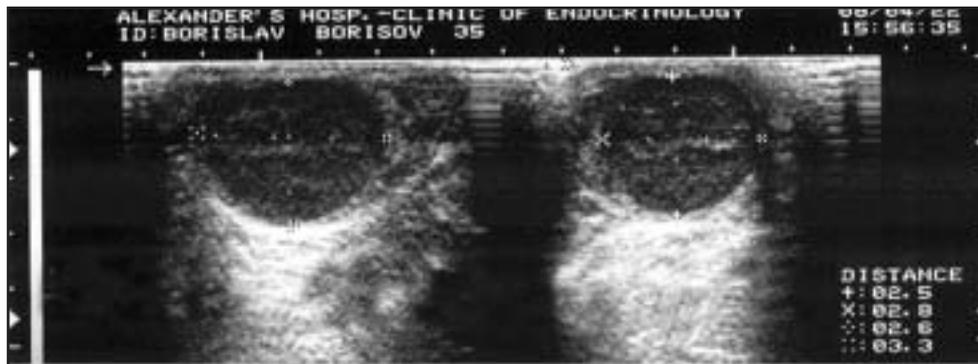
**Таблица 1.** Лабораторни изследвания от последните хоспитализации  
**Table 1.** Recent laboratory tests.

<b>Хб</b> 160 g/l <i>Hb</i>	<b>креатинин</b> 112,2 $\mu\text{mol/l}$ <i>Creatinine</i>
<b>Ер</b> 5,54 G/l <i>RBC</i>	<b>креатининов клирънс</b> 124 ml/min <i>Ccr</i>
<b>Хкм</b> 0,46 <i>Ht</i>	<b>Пик. к-на</b> 448 $\text{mmol/l}$ <i>Uric acid</i>
<b>Ле</b> 9,4 G/l <i>WBC</i>	<b>К<sup>+</sup> в урина/24ч.</b> -14,0 $\text{mmol/24ч}$ (25-125) <i>UK<sup>+</sup></i>
<b>Тр</b> 274 <i>PLT</i>	<b>Na<sup>+</sup> в урина/ 24ч.</b> 121 $\text{mmol/24ч}$ (40-220) <i>UNa<sup>+</sup></i>
<b>СУЕ</b> 7 mm <i>ESR</i>	
	<b>Хормонални изследвания</b> <i>Hormonal tests</i>
<b>АСАТ</b> 97U/l <i>ASAT</i>	<b>ФСХ</b> 5.25 mU/ml (1,4-18,1) <i>FSH</i>
<b>АЛАТ</b> 172 U/l <i>ALAT</i>	<b>ЛХ</b> 4.17 mU/ml (1,7-8,6) <i>LH</i>
<b>ГГТ</b> 268U/l <i>GTP</i>	<b>Естрадиол</b> 72,81 pg/ml (7,63-42,6) <i>Es</i>
<b>КФК</b> 153 U/l <i>CPK</i>	<b>Тестостерон</b> 13,68 nmol/l (8,36-28,7) <i>T</i>
<b>Общ хол.</b> 6,10 $\text{mmol/l}$	<b>АКТХ</b> > 250 pg/ml (7,9-66,1) <i>ACTH</i>
<b>HDL</b> 2,10 $\text{mmol/l}$	<b>17-ОН-П</b> 60,6 nmol/l (0,61-6,99) <i>17-OH-Progesterone</i>
<b>LDL</b> 3,65 $\text{mmol/l}$	<b>Алдостерон</b> (прав) 638,84 pg/ml (34-273) <i>Aldosterone</i>
<b>VLDL</b> 0,35 $\text{mmol/l}$	<b>Активен ренин</b> (прав) 9.8 ng/ml/h (1,5-5,7) <i>Active renine</i>
<b>TG</b> 0,82 $\text{mmol/l}$	<b><math>\alpha</math>-фетопротеин и <math>\beta</math>-ЧХГ</b> в норма
<b>К<sup>+</sup></b> 5,9 $\text{mmol/l}$	
<b>Na<sup>+</sup></b> 140 $\text{mmol/l}$	
<b>Cl<sup>-</sup></b> 110 $\text{mmol/l}$	
<b>Кр. захар</b> 6,74 $\text{mmol/l}$ <i>Glucose</i>	
<b>ОГТТ:</b> 0 мин. 5,0; 60 мин. 14,3; 120 мин. 4,6 $\text{mmol/l}$ <i>OGTT</i>	
<b>ИРИ:</b> 0 мин. 17,83; 120 мин. 20,56 mU/l. <i>IRI</i>	
<b>Пояснение:</b> в скоби са дадени нормалните стойности за някои от показателите.	
<b>ОГТТ</b> – орален глюкозо-толерансен тест/ <i>oral glucose tolerance test</i> .	
<b>ИРИ</b> – имуно-реактивен инсулин/ <i>immunoreactive insulin</i> .	

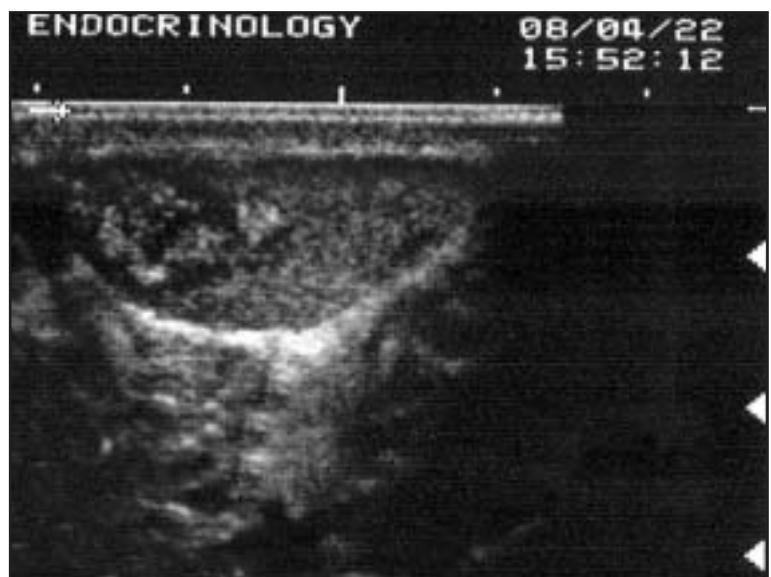
**Фигура 1.** Десен тестис – два паралелни среза  
**Figure 1.** Right testicle – two parallel scans



**Фигура 2.** размери на тумора в десния тестис в напречен (дясно) и нагълъжен (ляво) срез  
**Figure 2.** Dimensions of the tumor in the right testicle in transverse (right) and longitudinal (left) scans



**Фигура 3.** Left testicle – tumor formation (left) and testicular tissue (right)  
**Figure 3.** Ляв тестис – туморна формация (ляво) и тестикуларна тъкан (дясно)



ниска гоза. Възможни са различни обяснения за клиничко-лабораторната дисоциация - интерференция на високите нива на 17-ОН-П с алдостерона на тъканно рецепторно ниво, „феномен на изплъзване“, отчитане на алдостеронови прекурсори или подобни на него съединения със слаб хипертензивен ефект и др.

По отношение на формациите в **тестисите** най-вероятно се касае за хиперплазия на остатъци от надбъбречна тъкан, ембрионално мигрирала в тях. Доминантният тумор в десния тестис се е изявил клинично след елиминиране на големия тумор в левия надбъбрек, когато неколккратно се повишава стимулацията от АКТХ. В подкрепа на това е и чувствителността на формацията от конвенционалното заместително лечение с ГК (омекване след започването му). Констатираните ниски инхибин В и ФСХ при нормални тестостерон и ЛХ насочват към други фактори, които да супресират ФСХ. Това наложи изследване на естрадиола, който е близо 2 пъти повишен. Произходът му може да бъде както от тъканна конверсия на повишените андрогени (андростендион ароматизиран до естрон и по-нататък чрез 17 бета хидроксистероиддехидрогеназата до естрадиол) или пряка ароматизация на тестостерона, така и от директна секреция на тестикуларните тумори. Естронът често е повишен при ВНХ, но нямахме техническа възможност за определяне на нивото му. Литературните данни за доброкачествен характер на тестикуларните формации и поведението на тумора при лечение, правят по-вероятна бенигнената генеза в конкретния случай. В диференциално-диагностичен план се обсъди и възможна връзка на хистологичната диагноза на левия надбъбрек с десния надбъбрек и тестиса. За изключването на такава възможност предложихме тестикуларна биопсия, която пациентът категорично отказа. В терапевтичен аспект бяхме изправени пред обичайната за такива случаи дилема между консервативния и радикален подход. Предвид раз-

мера на формацията и гългата еволюция на процеса (вероятно субклинично начало - след прекратяване на системното лечение в юношеството), малкия обем резидуална тестикуларна тъкан, хормоналната конституция на гонадната ос, състоянието на другия тестис, както и литературните данни считаме, че вероятността за постигане на фертилитет е твърде ниска, за да се предприеме тестис съхраняваща операция на този етап. След компенсация с ГК и вероятна регресия на тумора случаят подлежи на преоценка и прецизиране на резервите на остатъчния паренхим.

**По-нататъшният терапевтичен план** включва заместване с Prednisolon 10 mg и мониториране на нивата на АКТХ и 17-ОН-П до постигане на приемлив контрол, както и комплексно лечение на развиващия се метаболитен синдром и профилактика на захарния диабет тип 2. След новото образно изследване на надбъбреците ще се вземе и решение за евентуално лечение с лизогрен.

**Последващи диагностични мероприятия:**

1. Контролен МРТ на 6-тия месец след операцията и в хода на адекватно заместително лечение.

2. Преоценка на индикациите за биопсия на формацията в десния тестис по възможност с имунохистохимично уточняване.

3. Определяне на функционалния резерв на тестикуларния паренхим. 4. Проследяване на нивата на кръвната захар, артериалното налягане, липидния профил и телесното тегло.

**Класическата форма на ВНХ** се среща приблизително в 1 на 16 000 раждания в общата популация. Симптомите зависят от степента на ензимния дефицит, от комплайанса към терапията, от възможността за конверсия от стероидни прекурсори към активни андрогени, както и от експресията на андрогенните рецептори. Въпреки ранното отключване на вторични полови признаци развитието на гонадите е

потиснато, тъй като повишените адренални андрогени блокират ендогенната гонадотропна секреция. Репродуктивната функция е увредена по-често при жените. При адекватна и постоянна терапия приблизително 60% от жените със сол-губеща ВНХ и 80% от тези с проста вирулизация са фертилни (5). По-голяма част от мъжете имат нормални спермални показатели. Неправилното и непостоянното хормонално лечение водещо до високи нива на АСТХ се свързва с активиране и нарастване на ектопична адренална тъкан, много често в областта на тестисите, което е една от причините за инфертилитет. За това възрастните мъже с класическа форма на ВНХ трябва да бъдат съветвани, че постоянното хормонално лечение е важно и необходимо за репродукцията и намаляване на риска от развитие на тестикуларни тумори (6).

Не рядко се срещат и различни адренални тумори (аденоми, миелиноми, хемангиоми), повечето от които са бенигни и могат да регресират под влияние на ГК лечение (7). Въпреки адекватната заместителна терапия не винаги е възможно нормализиране на КРХ и АКТХ като в литературата са описани случаи с развитие на хипофизарни тумори при трайно завишени тропни хормони (8).

Диагнозата на класическия 21-хидроксилазен дефицит се поставя въз основа на клиничните признаци, повишените серумни нива на 17-ОН-П, повишения АКТХ и намаления кортизол. Нивата на алдостерона са нормални при простата ВНХ и понижени при сол-губещата форма, където има повишена ПРА. Прогестеронът, андростендионът, тестостеронът, както и уринните им метаболити са значително повишени. Основен диагностичен маркер на 21-хидроксилазната недостатъчност е повишеното ниво на 17-ОН-П. Когато то е на горна граница или леко повишено, както и при всички случаи, когато диагнозата се предполага, се провежда тест с АКТХ до 24-48 часа след раждането. Измерва се 17-ОН-П

на 60-ата минута след болусно венозно инжектиране на 0,25 mg синтетичен АКТХ. Някои автори препоръчват и измерване на кортизола и андрогените. Тестът се приема за положителен при поне 3-кратно нарастване на 17-ОН-П (1,9,10).

Лечението на 21-хидроксилазения дефицит се провежда с ГК, като се цели потискане на повишената секреция на КРХ и АКТХ и понижено ниво на надбъбречните андрогени. Препоръчва се употребата на хидрокортизон поради краткия му полуживот, минималното потискане на растежа както и по-слабо изразени други странични явления в сравнение с дългодействащите ГК (11). Обичайната доза хидрокортизон е 10-18 mg/m<sup>2</sup>/d разпределени трикратно. Възрастните пациенти могат да приемат еквивалентна доза преднизолон или дексаметазон, но е необходимо стриктно мониториране с оглед избягване на ятрогенен синдром на Кушинг. Ефикасността на терапията се оценява със сутрешно измерване на 17-ОН-П и андростендиона. При жени и препубертетни момчета серумният тестостерон също може да бъде използван за мониториране на лечението. Пациентите със сол-губеща форма на ВНХ се нуждаят от добавяне на МК (9 $\alpha$ -флуоркортизон, 0,1-0,3 mg/d) към ГК лечение. Адекватната МК терапия се мониторира чрез ПРА, респективно активния ренин.

Някои автори предлагат двустранна адреналектомия като алтернатива на медикаментозното лечение при пациенти с тежка сол-губеща форма, с прогресираща вирулизация, независимо от адекватната доза от стандартната заместителна терапия, както и при пациенти с предполагаема пълна липса или минимална 21-ОН активност (12). Ползите от тази терапия включват контрол на хиперандрогенията и прогресиращата вирулизация, протекция от евентуално предозирание и развитие на ятрогенен Кушинг синдром, превенция на кризи свързани със загуба на сол, които са възможни под влияние на адреналните андрогени и стероидните прекурсори. Тези

стероиди могат да взаимодействат с ГК и МК рецептори, като по този начин инхибират действието и индуцират резистентност към ГК и МК (13). Противниците на това лечение изтъкват риска от оперативната интервенция и анестезията, загубата на адреномедуларната функция, риска от развитие на синдром на Нелсон, активиране на адrenalна ектопична тъкан и т.н. (14). Досега това лечение не е добило популярност и описаните клинични случаи са твърде малко.

### **Тестикуларни тумори от адrenalна тъкан при пациенти с ВНХ**

През 1940 година Wilkins и сътр. за първи път съобщават за наличие на тестикуларен тумор при пациент с ВНХ, който е наречен testicular adrenal rest tumor (TART) (15). Впоследствие се описват и други подобни случаи, като все още тяхната етиология и функционална активност не са напълно разкрити (16-18). Честотата им се оказва твърде висока и достига 50-95% от мъжете с ВНХ (17,18). Описаните тумори са бенигнени и в повечето случаи двустранни (16). Хистологично TART приличат на Лайдиговоклетъчните тумори, които съдържат стероидсекретиращи клетки, но за разлика от тях не притежават кристалоиди на Reinke (16). Счита се, че произхождат от аберантна адrenalна тъкан, мигрирала в ранните етапи на вътреутробното развитие (18). По време на ембрионалното развитие стероидогенните клетки определени за образуването на адrenalните и гонадалните тъкани се развиват в непосредствена близост и са морфологично идентични. При по-нататъшното си развитие част от адrenalните клетки могат да мигрират с десцендиращия тестис (19). Адrenalни структури в тестисите се срещат до 7,5-15% при здравите новородени, като нормално регресират в ранното детство (20). При пациенти с ВНХ тези клетки могат да персистират

и да пролиферират под влияние на прогължителната АКТХ стимулация (17,18).

Дълго време нямаше яснота по отношение на **хормоналната активност** на този вид тумори, като със сигурност се знаеше, че причиняват анатомични нарушения и влошават тестикуларната функция (21). Последните изследвания в тази насока показват, че те имат възможност да секретират адренокортикоподобни хормони (22). В надбъбречната кора ензимът CYP11B1 се експресира в зона фасцикулата, където катализира  $11\beta$  хидроксилацията на 11-деоксикортизол до кортизол. CYP11B2 се експресира в зона гломерулоза, където реализира финалния етап на алдостероновата синтеза. Установено е, че CYP11B1 и CYP11B2 се експресират в туморната тъкан при пациенти с TART, което показва, че могат да имат функционални черти както на надбъбречната зона фасцикулата, така и на зона гломерулоза (22). Освен това е доказано, че този вид тумори са хетерогенни по отношение на стероидната хормонална продукция, ензимната си активност и наличието на АКТХ и ангиотензин II (All) рецептори. All притежава изявен трофичен ефект върху надбъбречната жлеза, особено върху зона гломерулоза (23). Откриването на All рецептори в туморната тестикуларна тъкан (16,22) при пациенти с ВНХ показва, че не само високите нива на АКТХ, но вероятно и All (повишен при класическата сол-губеща форма) има отношение за развитието на TART. Нещо повече, изследванията върху животински модели доказват, че потискането на All с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ-инхибитори) сигнификантно намалява обема на надбъбречните жлези (23). Очаква се този ефект да бъде доказан и при пациенти с TART (22). Интересен е фактът, че такива формации никога не са описвани при късните форми на 21-хидроксиллазната недостатъчност с нормални нива на АКТХ и All.

**Клиничната изява** на TART включва

увеличен обем на засегнатия тестис, палпиращ се твърд възел, тежест и възможна болезненост (17). Разрастването на туморната тъкан води до деструкция на тестикуларния паренхим, хиалинизация, механична обструкция на семиниферните каналчета, понижаване на тестостерона, азооспермия и инфертилитет (24). Възможност за ранна диагноза дава ултразвуковото изследване, което е неинвазивно и лесно за приложение, преди клиничната изява (18). Ето защо се препоръчват честы профилактични прегледи особено при тийнейджъри и млади мъже. При повечето пациенти диагнозата ВНХ се поставя преди изявата на такъв вид тестикуларен тумор макар, че има не малко описани случаи където TART може да бъде първа изява на болестта (25). Въпреки, че повечето случаи се откриват в зряла възраст, при деца с ВНХ, макар и по-рядко също се срещат (26). При тях тази диагноза може да се постави предимно с ултразвук, което налага активно търсене и честы профилактични прегледи (26).

Несъмнена е връзката на TART с високите нива на АКТХ – такива тумори се развиват по-често при несистемно заместително лечение и регресират при постоянна или интензивна ГК терапия (24,25,27). Други автори обаче показват, че е възможно образуване на TART независимо от добрия хормонален контрол (28,29). Тези противоречиви данни усложняват избора на лечението на TART. Препоръчваният метод е постоянната ГК терапия, която в повечето случаи води до намаляване на туморния обем и подобряване на тестикуларната функция (18). Когато TART не отговарят на ГК лечение е необходима хирургическа тестис-съхраняваща операция или в краен случай орхектомия (30). Клиничните наблюдения при оперирани пациенти показват подобрене по отношение на тестикуларната болка и дискомфорт, но не и на тестикуларната функция (31). От значение е давността на процеса и етапа на който се провежда оперативната интервенция.

В обобщение честотата на TART при мъже с ВНХ е висока, предимно при непостоянно и неадекватно заместително лечение. Тестикуларната функция (сперматогенезата и тестостероновата секреция) може да бъде засегната особено при персистиране на големи тестикуларни тумори. Ранното откриване и лечение е от решаващо значение за съхраняване и подобряване на репродуктивната функция.

### Заключение

Тестикуларните тумори от адrenalна тъкан се срещат често при възрастни пациенти с ВНХ и в повечето случаи са индикатор за неефективност на заместителното лечение, но могат да се развият и при адекватна субституция. Историята на представения пациент убедително показва колко важно е да има приемственост в лечението и проследяването на пациенти с ВНХ при преминаването им от юношеска в зряла възраст. Ултразвуковото изследване е достъпен метод за диагностициране на тестикуларните тумори още в субклиничен етап, когато има повече възможности за медикаментозното им повлияване. Това налага активен ултразвуков и физикален скрининг при мъжете с ВНХ. Като правило тестикуларните тумори са бенигни, но при голяма давност и размери водят до дефинитивна загуба на репродуктивните функции. Поведението е консервативно, но в отделни случаи, при липса на ефект от него и след внимателна оценка на органичния и хормонален статус може да се предприеме оперативна интервенция.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-88
2. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320-34.
3. Newfield RS, New MI. 21-Hydroxylase deficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 816:219-29
4. Каменов З, Орбецова М., Христов В., Андреева М. Късни форми на вродена надбъбречнокорова хиперплазия – същност, диагноза, лечение. *Ендокринология*, 1998;3:26-38.
5. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001;30:207-229
6. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5721-8
7. Lightner ES, Levine LS. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. *Am J Dis Child*. 1993;147:1274-1276
8. Speiser PW, Heier L, Serrat J, New MI, Nass R. Failure of steroid replacement to consistently normalize pituitary function in congenital adrenal hyperplasia: hormonal and MRI data. *Horm Res*. 1995; 44:241-246
9. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:320-326
10. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21:245-91
11. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2701-8.
12. Van Wyk JJ, Ritzén EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 8:2993-8
13. Janowski A. Naturally occurring adrenal steroids with salt losing properties; relationship to congenital adrenal hyperplasia. In: Lee P, Plotnick L, Kowarski AA, Migeon C. Congenital adrenal hyperplasia. *University Park Press* 1977; Baltimore, pp 99-112
14. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE, Kino T, Haddad BR, Hughes MR, Chrousos GP. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:296-307
15. Wilkins L, Fleishmann W, Howard JE. Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from corticoadrenal insufficiency. *Endocrinology* 1940; 26:385-395
16. Clark RV, Albertson BD, Munabi A, Cassorla F, Aguilera G, Warren DW, Sherins RJ, Loriaux DL. Steroidogenic enzyme activities, morphology, and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1408-1413.
17. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3070-3078
18. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CGJ, Noordam K, Hermus ARMM. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5721-5728
19. Fujieda K, Tajima T. Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 2005; 57:62R-69R
20. Sullivan JG, Gomel M, Kinder RB. Ectopic adrenocortical tissue found at groin exploration in children: incidence in relation to diagnosis, age and sex. *BJU Int* 2005; 95:407-410
21. Cabrera M, Vogiatzi MG, New MI. High frequency of gonadal abnormalities in adult males with classical congenital adrenal hyperplasia. *Proceedings of the 81st Annual Meeting of The Endocrine Society, San Diego, CA, 1999*; p 308 P2-128
22. Claahsen H, Otten B, Sweep F, Span P, Ross A, et al. Testicular Tumors in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Show Functional Features of Adrenocortical Tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3674-80
23. Chatelain D, Montel V, Dickes-Coopman A, Chatelain A, Deloof S. Trophic and steroidogenic effects of water deprivation on the adrenal gland of the adult female rat. *Reg Pept* 2003;110:249-255.
24. Cunnah D, Perry L, Dacie J, et al. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 30:141-147
25. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumor of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:503-513

26. A. Martinez-Aguayo, A. Rocha, N. Rojas, C. Garc?a, R. Parra, M. Lagos, L. Valdivia, H. Poggi, A. Cattani, and the Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group Testicular Adrenal Rest Tumors and Leydig and Sertoli Cell Function in Boys with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4583–89

27. Cutfield R, Bateman J, Odell W. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril*. 1983; 40:809–814

28. Willi U, Atares M, Prader A, Zachmann M Testicular adrenal-like tissue (TALT) in congenital adrenal hyperplasia: detection by ultrasonography. *Pediatr Radiol* 1991; 21:284–287.

29. Vanzulli A, DelMaschio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E, Tomasi G, Gatti C, Severi F, Chiumello G Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: *US findings*. *Radiology* 1992; 183:425–429.

30. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997; 157:1460–1463

31. Claahsen H, Otten B, Takahashi S, Meuleman E, Hulsbergen C, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors in Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia: Evaluation of Pituitary-Gonadal Function before and after Successful Testis Sparing Surgery in Eight Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:612–15

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Здравко Каменов  
Клиника по Ендокринология,  
УМБАЛ „Александровска“,  
МУ – София, Ул. Г. Софийски 1  
1431 – София Моб. 0887726683

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Zdravko Kamenov  
Clinic of Endocrinology, „Alexandrovsk“ University hospital, M U – Sofia, 1, G. Sofiiski Str.,  
1431 – Sofia, Bulgaria Mob. +359 887726683

## Окислителен стрес при предиабет – определяне на серумната миелопероксидаза

Невена Чакърова, Цветалина Танкова, Илияна Атанасова, Нина Асланова,  
Лилия Даковска

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология  
Медицински Университет, София

## Oxidative Stress in Prediabetes – Evaluation of the Serum Myeloperoxidase

Nevena Chakarova, Tsvetalina Tankova, Iliana Atanasova, Nina Aslanova, Lilia Dakovska

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology  
Medical University, Sofia

### Резюме

Състоянията на предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са свързани с повишен сърдечно-съдов риск, като се смята, че той не е еквивалентен при двете категории. Приема се централната роля на окислителния стрес за увредата на съдовата стена. Цел на настоящото проучване е да се оцени окислителният стрес при предиабет като се изследва серумната миелопероксидаза на 0 мин и 120 мин в хода на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) и се сравни с нивата на изследвания маркер при нормален глюкозен толеранс (НормГТ) и новооткрит захарен диабет (Д), както и да се съпоставят двете категории на предиабет помежду им. В изследването участват 87 лица, разпределени в четири групи – 20 лица с НормГТ, 20 лица със захарен диабет и 47 лица с предиабет – 23 с НГГ и 24 с НГТ. Глюкозният толеранс е определен чрез провеждане на ОГТТ, като на 0 мин. и

### Abstract

The states of prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), are associated with increased cardiovascular risk, which is not equivalent for the two categories. The central role of the oxidative stress for the vascular wall damage is well recognized. The aim of the present study is to assess oxidative stress in prediabetes by evaluating serum myeloperoxidase levels at 0 min and 120 min during oral glucose-tolerance test (OGTT) and to compare the levels of the studied marker to those in normal glucose tolerance (NGT) and newly diagnosed diabetes (D) as well as to compare the two prediabetic states to one another. A total of 87 subjects divided into 4 groups were enrolled in the study – 20 subjects with NGT, 20 with diabetes and 47 with prediabetes – 23 of them with IFG and 24 with IGT. Glucose tolerance was studied during OGTT with evaluation of venous plasma glucose by a dehydrogenase method and serum myeloperoxidase by an enzyme-linked immunosorbent

120 мин. в хода на теста са изследвани венозна плазмена глюкоза по дехидрогеназен метод и серумна миелопероксидаза имуноензимно. Установиха се значимо по-високи нива на серумната миелопероксидаза на гладно и след обременяване при лицата със захарен диабет в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс ( $p=0,006$  0мин,  $p=0,04$  120мин) и нарушена гликемия на гладно IFG ( $p=0,02$  0мин,  $p=0,02$  120мин) при липса на значима разлика в нивата на изследвания маркер между групите с новооткрит захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс както на 0 мин, ( $p=0,16$ ), така и на 120 мин в хода на теста ( $p=0,06$ ). Получените резултати сочат, че окислителният стрес, респективно сърдечно-съдовият риск, при двете състояния на предиабет е различен – при НГТ той е близък до този при захарен диабет, докато при НГТ – до този при НормГТ.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** миелопероксидаза, окислителен стрес, сърдечно-съдов риск, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс

---

Състоянията на предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГТ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са свързани както с неколкостранно по-висок риск от прогресия в захарен диабет, така и с повишен сърдечно-съдов риск. Според повечето публикувани в литературата данни, двете категории на предиабет се различават по отношение на сърдечно-съдовия рисков профил и степента на риска, като все повече се налага хипотезата за по-висок риск при нарушен глюкозен толеранс в сравнение с нарушена гликемия на гладно.(2) Приема се, че централна роля в патогенезата и прогресията на съдовите усложнения, заема продукцията на свободни радикали и свързаният с тях окислителен стрес, водещ до ен-

assay at 0 min and 120 min of OGTT. Significantly elevated levels of serum myeloperoxidase at both fasting and post load state were found in the subjects with diabetes as compared to those with NGT ( $p=0,006$  0min,  $p=0,04$  120 min) and IFG ( $p=0,02$  0min,  $p=0,02$  120 min), while no significant difference in the levels of the studied marker were observed between the groups with newly diagnosed diabetes and IGT at both 0 min ( $p=0,16$ ) and 120 min ( $p=0,06$ ) of OGTT. The results point out that oxidative stress and cardiovascular risk respectively, in the two prediabetic states is different – in IGT it is close to that in diabetes while in IFG – to that in normal glucose tolerance.

---

**KEY WORDS:** myeloperoxidase, oxidative stress, cardiovascular risk, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance

---

домелна дисфункция, възпаление в съдовата стена и развитие на атеросклероза.(7,8) Постпрандиалната хипергликемия е главният фактор, обуславящ продукцията на свободни радикали, като значение имат както значимо повишените кръвно-захарни нива при захарен диабет, така и относително кратките постпрандиални пикове на гликемията, които се наблюдават още във фазата на нарушен глюкозен толеранс. (3,6,7,9)

Миелопероксидазата (МПО) е ензим, намиращ се в левкоцитите, който катализира образуването на високореактивни свободни радикали и участва в механизмите на естествената защита на организма срещу чужди агенти. Освен тази физиоло-

гична роля, се натрупват все повече доказателства и за връзката между МПО и сърдечно-съдовите заболявания. (11,12) Установено е, че МПО катализира реакции, които водят до тъканна увреда и участва във фазите на развитие, изява и усложнения на атеросклеротичния процес. (13) МПО присъства и е каталитично активна в атеросклеротичните лезии. Ензимът и неговите окислени продукти водят до ендотелна дисфункция и липидна пероксидация, участват в образуването на „пенести“ клетки и във формирането на склонни към руптура плаки. (14) Установени са повишени нива на ензима в левкоцитите и в серума на пациенти с исхемична болест на сърцето в сравнение със здрави контроли. Доказана е предиктивната стойност на МПО при вече изявена коронарна болест и стенокардна болка по отношение на риска от развитие на остър миокарден инфаркт, а при вече настъпил такъв, нивата на серумната миелопероксидаза показват силна обратна корелация с благоприятната прогноза. (1,5) Понастоящем МПО се налага като нов и перспективен маркер за окислителен стрес и сърдечно-съдов риск.

Целта на настоящото проучване е да се оцени окислителният стрес при състоянията на предиабет като се изследват нивата на серумната миелопероксидаза на 0 мин и 120 мин в хода на ОГТТ и се съпоставят с тези при нормален глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет, както и да се направи сравнение между двете категории на предиабет по отношение на окислителния стрес, респективно сърдечно-съдовия риск.

### Материал и методи

В изследването участват 87 лица (43 жени и 44 мъже) на средната възраст  $51,9 \pm 12,8$  години и среден индекс на телесна маса (ИТМ)  $32,2 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ . При всички участници е оценен глюкозният толеранс чрез провеждане на стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ). За определяне категориите на глюкозен толеранс

са използвани критериите на Световната Здравна Организация (СЗО) от 2006 г. Според резултатите от ОГТТ участниците са разпределени в четири групи – 20 лица с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), 20 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 (Д) и 47 лица с предиабет, от които 23 с нарушена гликемия на гладно (НГГ) и 24 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Броят, средната възраст, средният ИТМ и разпределението по пол в отделните групи са представени на Таблица 1. При всички участници на 0 мин и 120 мин в хода на ОГТТ са изследвани венозна плазмена глюкоза по гехидрогеназен метод (DiaSys GD) и серумна миелопероксидаза по имуноензимен метод /МРО ELISA, Immun Diagnostik AG/. Статистическата обработка на данните е извършена със SPSS версия 10.0.

### Резултати

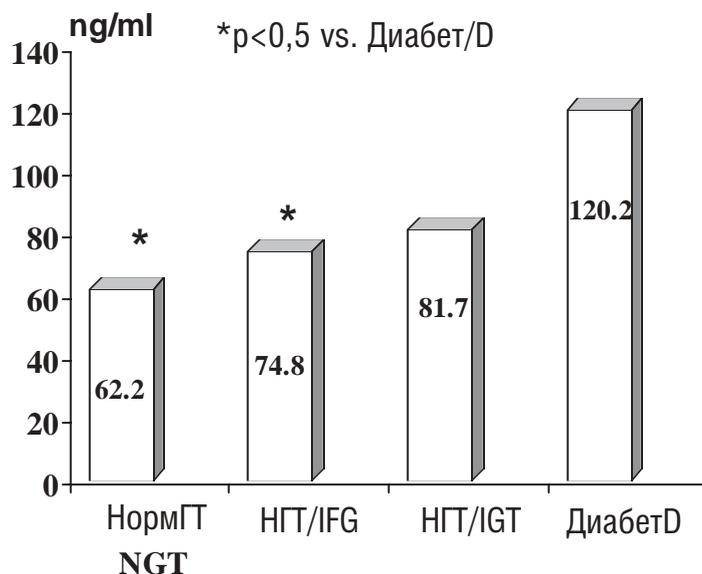
На Фигура 1 са представени средните нива на серумната миелопероксидаза на гладно в четирите групи с различен глюкозен толеранс. На Фигура 2 са показани нивата на серумната миелопероксидаза на 120 мин в хода на ОГТТ. На Фигура 3 са сравнени нивата на серумната миелопероксидаза на гладно и след обременяване във всяка от четирите групи с различен глюкозен толеранс.

### Обсъждане

Резултатите от настоящото проучване показват значимо по-високи нива на серумната миелопероксидаза на гладно и след обременяване при лицата със захарен диабет в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно при липса на значима разлика в нивата на изследвания маркер между групите с новооткрит захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс както на 0 мин, така и на 120 мин в хода на теста. Получените резултати подкрепят тезата за повишен окислителен стрес и нарушена антиоксидантна защита при захарен диабет. (15)

**Таблица 1.** Брой, средна възраст, среден индекс на телесна маса (ИТМ) и разпределение по пол на участниците в групите с различен глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет  
**Table 1.** Number, mean age, mean BMI and gender distribution of the subjects in the groups with different glucose tolerance - normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed diabetes.

	брой number	мъже males	жени females	възраст age	ИТМ BMI
Норм ГТ NGT	20	10	10	56,3±9,9	32,1± 4,7
НГГ IFG	23	11	12	52,7±7,4	32,2±5,8
НГТ IGT	24	12	12	54,0±12,0	32,6±5,8
диабет diabetes	20	10	10	55,0±7,3	32,0±3,9

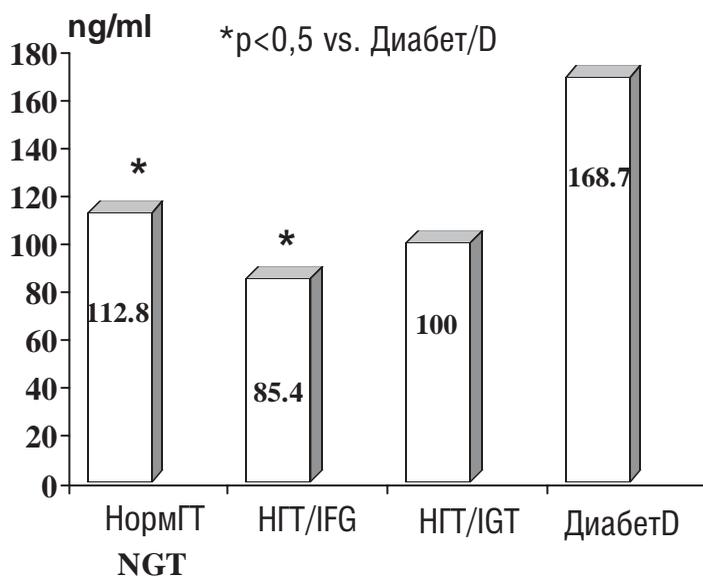


**Фигура 1.** Серумни нива на миелопероксидаза на гладно в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (Д).

**Figure 1.** Fasting serum myeloperoxidase levels in the groups with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed diabetes (D).

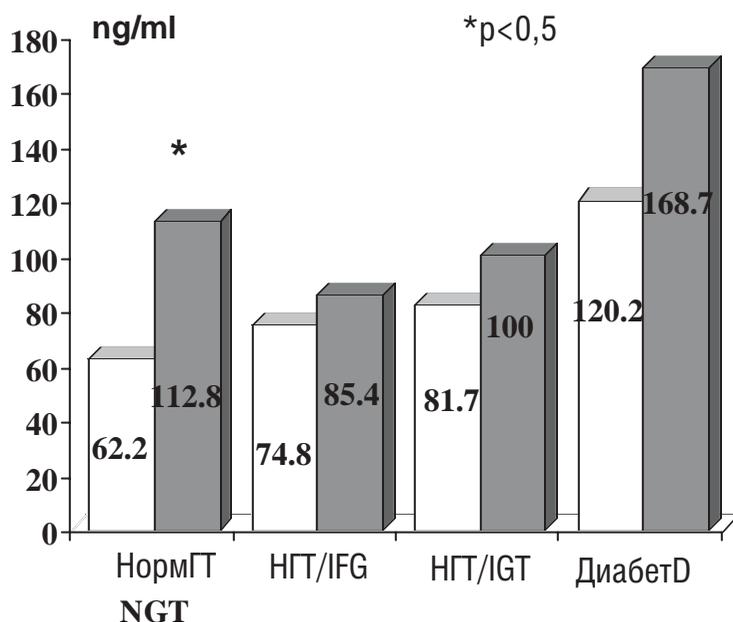
Също така, липсата на значима разлика в изследвания показател между групите с нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет, е в съответствие със схващането за различия в сърдечно-съдовия риск между двете състояния на преддиабет и за по-висок сърдечно-съдов риск и окислителен стрес при

нарушен глюкозен толеранс в сравнение с нарушена гликемия на гладно.(2,15) При сравнение между нивата на серумната миелопероксидаза на 0 мин и на 120 мин в хода на ОГТТ в отделните групи с различен глюкозен толеранс, значима разлика се установи само в групата с нормален глюкозен то-



**Фигура 2.** Серумни нива на миелопероксидаза на 120 мин в хода на ОГТТ в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГТ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (Д).

**Figure 2.** Serum myeloperoxidase levels at 120min of OGTT in the groups with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed diabetes (D).



**Фигура 3.** Серумни нива на миелопероксидаза на 0мин и 120мин в хода на ОГТТ в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГТ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (Д).

**Figure 3.** Serum myeloperoxidase levels at 0min and 120 min during OGTT in the groups with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed diabetes (D).

леранс, в която серумната миелопероксидаза на 120 мин е значимо повишена спрямо изходното ниво. Тези резултати съществено се отличават от вече утвърдената в научната литература хипотеза за повишен окислителен стрес, свързан с постпрандиалната хипергликемия при захарен диабет и с относително кратките постпран-

диални пикове на гликемията при нарушен глюкозен толеранс.(3,6,9) Като вероятно обяснение за това несъответствие би могъл да се приеме относително малкият брой на изследваните лица в групите, които следва да се има предвид при интерпретация на резултатите. Вероятно по тази причина не се достигна и до значима разли-

ка в нивата на серумната миелопероксидаза и при сравнение на групите с предиабет спрямо групата с нормален глюкозен толеранс, особено при съпоставяне на нивата на маркера на 120 мин в хода на ОГПТ между групите с нарушен и с нормален глюкозен толеранс.

## Изводи

При новооткрит захарен диабет е налице повишен окислителен стрес, оценен чрез нивата на серумната миелопероксидаза. Двете състояния на предиабет - нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс, показват различия в нивото на окислителен стрес и сърдечно-съдов риск, оценен чрез нивата на серумната миелопероксидаза.

При нарушен глюкозен толеранс окислителният стрес, респективно сърдечно-съдовият риск, е близък до този при захарен диабет.

При нарушена гликемия на гладно окислителният стрес, респективно сърдечно-съдовият риск е близък до този при нормален глюкозен толеранс.

**Настоящото изследване е финансирано от Медицински Университет – София, във връзка с одобрен научен проект за финансиране на докторанти**

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Baldus, S., C. Heeschen, T. Meinertz et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 108, 2003, 1440-5.
2. Blake, DR., J.B. Meigs, D.C. Muller et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*, 53, 2004, 2095-100.
3. Bonora, E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int. J. Clin. Pract.*, 129, 2002, 5-11.
4. Brennan, M.L., S.L. Hazen. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment. *Curr. Opin. Lipidol.*, 14, 2003, 353-9.

5. Brennan, M.L., M.S. Penn, F. Van Lente et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2003, 1595-604.

6. Ceriello, A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am. Heart J.*, 147, 2004, 803-7.

7. Esposito, K., F. Nappo, R. Marfella et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 106, 2002, 2067-72.

8. Haidara, M.A., H.Z. Yassin, M. Rateb et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr. Vas.c Pharmacol.*, 4, 2006, 215-27.

9. Hanefeld, M. Postprandial hyperglycaemia: noxious effects on the vessel wall. *Int. J Clin. Pract.*, 129, 2002; 45-50.

10. Monnier, L., E. Mas, C. Ginet et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295, 2006, 1681-7.

11. Nambi, V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 7, 2005, 127-31.

12. Nicholls, S.J., S.L. Hazen. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 2005, 1102 - 1111.

13. Nicholls, S.J., S.L. Hazen. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 57, 2004, S21-2.

14. Podrez, E.A., D. Schmitt, H.F. Hoff et al. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J. Clin. Invest.*, 103, 1999, 1547-60.

15. Vijayalingam, S., A. Partbiban, K.R. Shanmugasundaram et al. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 13, 1996, 715-9.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Невена Чакърова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология  
ул. „Дамян Груев“ №6, София 1303, България  
e-mail veni\_chakarova@yahoo.com

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nevena Chakarova, MD

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology  
6, Damyan Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria  
e-mail veni\_chakarova@yahoo.com

## Честота и характеристика на кардио-метаболическите рискови фактори при пациенти с тип 2 захарен диабет

Петя Каменова

Клиника по Диабетология, Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология „Акад. Ив. Пенчев“, София

## Prevalence and Characteristics of Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Petya Kamenova

Department of Diabetology, University Specialized Hospital for active treatment in endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia

### Резюме

Метаболическият синдром е независим предиктор на сърдечно-съдовата болест (ССБ) при пациентите с тип 2 захарен диабет. Тип 2 захарен диабет е водеща причина за смърт от ССБ. Следователно оценката на кардио-метаболическите рискови фактори е първата и решителна крачка към целта за намаление на сърдечно-съдовия риск.

Цел на настоящето проучване беше да се оцени честотата и характеристиката на кардио-метаболическите рискови фактори при пациенти с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) според дефиницията за метаболически синдром (MetS) на Международната

### Abstract

Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease (CVD) in patients with type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus is a leading cause of death of CVD. Consequently, the assessment of cardiometabolic risk factors is the first and crucial step to the aim for reduction of cardiovascular risk.

The aim of the present study was to assess the prevalence and characteristics of cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) according to the definition for metabolic syndrome (MetS) of International Diabetes Federation (IDF).

Диабетна Федерация (МДФ).

Триста осемдесет и три пациента с Т2ЗД (194 жени, 189 мъже) на възраст  $62,2 \pm 10,4$  г., давност на ЗД  $7,6 \pm 6,7$  г.,  $HbA_{1c}$   $7,5 \pm 1,4\%$ , BMI  $30,8 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>, обиколка талия жени  $98,1 \pm 16,7$  cm, обиколка талия мъже  $101,5 \pm 13,9$  cm (средни  $\pm$ SD) бяха включени в крос-секционно проучване. Наличието на MetS и оценката на кардио-метаболичните рискови фактори бяха определени прилагайки дефиницията за MetS на МДФ.

Метаболичен синдром беше установен при 76,5% от пациентите с Т2ЗД (82% жени, 70,9% мъже). Жените с MetS бяха значимо по-млади от тези без MetS, а мъжете с MetS бяха със сигнификантно по-малка давност на ЗД в сравнение с мъжете без MetS. Сто и десет от общо 293 пациента с MetS бяха с всички 5 компонента на синдрома. Разглеждайки всички пациенти с Т2ЗД, честотата на централното затлъстяване, изразено чрез обиколката на талията бе както тази на MetS – 76,8%, докато като индивидуален рисков фактор то бе налице само при 11 от 90 пациента без MetS. Най-честият кардио-метаболичен рисков фактор, изключвайки централното затлъстяване като задължителен компонент на синдрома, беше артериалната хипертония (75,1%). Тя бе на първо място при жените с MetS (84,9%) и на второ при мъжете с MetS (63,4%). Честотата на артериалната хипертония при всички изследвани пациенти бе 66,3%. Ниският HDL холестерол бе на второ място по честота (63,5%) при пациентите с MetS и при всички пациенти с Т2ЗД (55,4%). Той бе най-честият кардио-метаболичен рисков фактор при мъжете с MetS (76,9%). Повишени триглицериди бяха установени при 62,5% от пациентите с MetS и при 53,7% от всички пациенти. Комбинираната дислипидемия (високи триглицериди, нисък HDL холестерол) бе с най-ниска честота при пациентите с MetS и всички пациенти с Т2ЗД.

В заключение, при пациентите с тип 2 захарен диабет, включени в нашето проуч-

Three hundred and eighty three patients with T2DM (194 females, 189 males) of age  $62,2 \pm 10,4$  yr, duration of DM  $7,6 \pm 6,7$  yr,  $HbA_{1c}$   $7,5 \pm 1,4\%$ , BMI  $30,8 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>, waist circumference females  $98,1 \pm 16,7$  cm, waist circumference males  $101,5 \pm 13,9$  cm (mean  $\pm$ SD) were included in a cross-sectional study. The presence of the MetS and the assessment of cardiometabolic risk factors were defined applying the definition for MetS of IDF.

Metabolic syndrome was found in 76,5% of patients with T2DM (82% females, 70,9% males). Females with MetS were significantly younger than females without MetS and males with MetS were with a significantly shorter duration of DM in comparison to the males without MetS. One hundred and ten of 293 patients with MetS had all 5 components of the syndrome. Considering all patients with T2DM, the prevalence of central obesity, expressed by the waist circumference was the same as that of the MetS – 76,8%, whereas as an individual risk factor it was present only in 11 of 90 patients without MetS. The most common cardiometabolic risk factor, excluding central obesity as a necessary component of the syndrome, was arterial hypertension (75,1%). It was at the first position in females with MetS (84,9%) and at the second position in males with MetS (63,4%). The prevalence of arterial hypertension in all studied patients was 66,3%. Reduced HDL cholesterol was at the second position (63,5%) in patients with MetS and in all patients with T2DM (55,4%). It was the most common cardiometabolic risk factor in males with MetS (76,9%). Raised triglycerides were established in 62,5% of the patients with MetS and in 53,7% of all patients. Combined dyslipidaemia (raised triglycerides, reduced HDL cholesterol) was with the lowest prevalence considering patients with MetS and all T2DM patients.

In conclusion, T2DM patients included in our study were presented with multiple cardiometabolic risk factors and their cardiovascular prognosis is driven by combinations of these factors which are more potent than suggested by their sums. Screening for the metabolic syndrome

---

ване, бяха установени множество кардио-метаболически рискови фактори и тяхната сърдечно-съдова прогноза зависи от комбинацията на тези фактори, която е много по-силна от простото им сумиране. Скрининг за метаболически синдром би трябвало да се прави при всички пациенти с тип 2 захарен диабет и при всички лица с повишен риск за развитие на тип 2 захарен диабет. Лечение на всички рискови фактори е наложително за намаляване на глобалния кардио-метаболически риск.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** кардио-метаболически рискови фактори, тип 2 захарен диабет, дефиниция на Международната Диабетна Федерация, метаболически синдром, сърдечно-съдов риск

---

Тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) е един от най-сериозните здравни проблеми на 21 век. Той е и значим социален и икономически проблем, водещ до влошен стил на живот, нарушена работоспособност и самочувствие, ранно инвалидизиране на хора в активна творческа възраст и огромни финансови разходи. Тип 2 захарен диабет е водеща причина за смърт от сърдечно-съдова болест (ССБ). Приблизително 70-80% от хората, страдащи от това заболяване, умират от различните клинични прояви на ССБ. Тези цифри нарастват застрашително, имайки пред вид епидемично увеличаващата се честота на Т2ЗД и недиагностицираните случаи (23). В действителност, ССБ се изяснява рано, около 15 години преди диагнозата на заболяването, и когато тя бъде поставена, вече е налице висок сърдечно-съдов риск (13). Това е и едно от основанията, от началото на 21 век, Т2ЗД да се разглежда като „рисков еквивалент на ССБ“ (18). Това означава, че пациентите с Т2ЗД имат същия сърдечно-съдов риск, както лицата с установена ССБ.

Когато ние поставим диагнозата Т2ЗД,

should be done in all type 2 diabetic patients and all subjects at risk for development of T2DM. Treatment of all risk factors is required for reduction of global cardiometabolic risk.

---

**KEY WORDS:** cardiometabolic risk factors, type 2 diabetes mellitus, definition of International Diabetes Federation, metabolic syndrome, cardiovascular risk

---

затлъстяването, артериалната хипертония, дислипидемията, са вече налице. Те са просто различните лица на едно и също заболяване. Добре известно е, още преди повече от 100 години, че тези състояния се изясняват съвместно в един и същи индивид. Съвкупността от рискови фактори за ССБ води до откриването на уникално патологично състояние, наречено „метаболически синдром“ (15). Метаболическият синдром (МетС) е дефиниран наскоро като комбинация от кардио-метаболически рискови фактори, които асоциират с повишен риск от ССБ и Т2ЗД (24). Връзката между МетС и Т2ЗД е дори по-силна от тази със ССБ. Много хора с МетС, вече имат Т2ЗД. При тези, които са с МетС, но нямат Т2ЗД, рискът от развитието му е особено висок (11). Тип 2ЗД е задължителен компонент на МетС в първата официална дефиниция на синдрома на Световната Здравна Организация. Тя изисква нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена плазмена глюкоза на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс или Т2ЗД и/или инсулинова резистентност заедно с два други риско-

ви фактора (22). Американската национална образователна програма за холестерол-трети доклад на експертната група за лечение на високия холестерол при възрастни (NCEP-ATP III) постановява, че MetC може да бъде диагностициран, когато един индивид има три или повече от пет рискови фактора сред които повишената плазмена глюкоза на гладно (18).

През април 2005 г., Международната Диабетна Федерация (МДФ) създаде консенсусна дефиниция на MetC с прости и лесно изпълними не само в големи епидемиологични проучвания, но и в рутинната клинична практика диагностични критерии. Тя изтъква ролята на централното затлъстяване като задължителен компонент и обединяващата патофизиология на синдрома и въвежда различни разграничителни нива за обиколката на талията като маркер на централното затлъстяване според етническата принадлежност (3). Нещо повече, според наши данни, МДФ дефиницията за MetC би могла да идентифицира пациенти с тип 2 захарен диабет и инсулинова резистентност (2).

Имайки пред вид значимостта на MetC като състояние на повишен сърдечно-съдов риск, оценката на кардио-метаболитните фактори е първата и решителна крачка към целта за намаление на сърдечно-съдовия риск при пациентите с T23Д.

Целта на настоящето проучване беше да се оцени честотата и характеристиката на кардио-метаболитните рискови фактори при пациенти с тип 2 захарен диабет според дефиницията за метаболически синдром на МДФ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Триста осемдесет и три пациента с T23Д от цялата страна, на средна възраст 62,2 г (от 35 до 83) и средна давност на ЗД 7,6 г (от 1 м. до 30 г) участваха в кросекционно проучване. Характеристиката на пациентите според пола е представена

на табл.1. Сравнявайки клиничните, антропометрични и биохимични показатели между двата пола, отбелязахме сигнификантно по-малката давност на диабета, по-ниски общ и HDL холестерол и систолично артериално налягане и сигнификантно по-голямата обиколка на талията при мъжете в сравнение с жените.

Анамнеза и обективно състояние бяха снетни на всички пациенти. Обиколката на талията бе измерена по средата между долната ребрена гъга и гребена на илиачната кост при вдишване и издишване и бе приета средната стойност. Концентрацията на HbA<sub>1c</sub> (%) бе изследвана чрез имунотурбидиметричен метод (Cobas Integra System). Серумните нива на общия холестерол, HDL холестерол и триглицеридите бяха изследвани сутрин след 12 часов глад чрез ензимен метод на биохимичен анализатор (Cobas Mira Plus, Switzerland).

Имайки пред вид, че T23Д е компонент на MetC според дефиницията на МДФ, за диагноза на MetC при пациентите с T23Д бе прието наличието на задължителния компонент централно затлъстяване, изразено чрез обиколката на талията  $\geq 80$  cm при жените  $\geq 94$  cm при мъжете и поне още един критерий от следващите: повишени триглицериди  $\geq 1,7$  mmol/l или специфично лечение за това липидно нарушение; понижен HDL холестерол  $< 1,03$  mmol/l при мъжете и  $< 1,29$  mmol/l при жените или специфично лечение за това липидно нарушение, и повишено артериално налягане: систолично  $\geq 130$  mmHg или диастолично  $\geq 85$  mmHg, или лечение за предишно диагностицирана хипертония. При BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, централно затлъстяване беше прието независимо от обиколката на талията (3).

Данните са представени като средни  $\pm$  SD. Честотата на MetC и неговите индивидуални компоненти е представена като процентно разпределение. Статистическият анализ бе извършен чрез 2 sample t-test за определяне на сигнификантната разлика, при  $p < 0,05$ , между изследваните параметри.

**Таблица 1.** Характеристика на пациентите с тип 2 захарен диабет (ЗД) според пола (средни±SD)  
**Table 1.** Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) according to the sex (mean±SD)

Показател/Parameter	Жени/ Females	Мъже/Males	p
Брой/Number	194	189	
Възраст (г.)/Age (yr)	62,8±10,3	61,6±10,4	ns
Давност на ЗД (г.)/ Duration of DM (yr)	9,6±7,5	5,5±4,8	<0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5±1,5	7,5±1,1	ns
Индекс на телесна маса/ Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	30,9±5,0	30,6±4,7	ns
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	98,1±16,7	101,5±13,9	0,027
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	148±22	141±27	0,007
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	91±14	91±16	ns
Общ Холестерол/ Total Cholesterol (mmol/l)	5,81±1,47	5,28±1,05	<0,001
HDL Холестерол/ HDL Cholesterol (mmol/l)	1,21±0,39	1,03±0,38	<0,001
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	2,22±1,24	2,07±1,24	ns

## РЕЗУЛТАТИ

Според дефиницията на МДФ, МетС беше диагностициран при 293 (159 жени и 134 мъже) пациента с Т2ЗД (76,5%). Честотата на МетС според пола е представена на фиг.1. Най-висок процент от пациентите с Т2ЗД (37,5%) имаха всички 5 компонента на МетС, следвани от тези с 3 компонента (33,5%) и 4 компонента на МетС (28,7%). Най-честият компонент на МетС при пациентите с Т2ЗД беше повишеното артериално налягане (75,1%); следвано от ниският HDL холестерол (63,5%) и повише-

ните триглицериди (62,5%). Комбинирана дислипидемия (повишени триглицериди и нисък HDL холестерол) беше установена при 42,3% от пациентите с МетС. Характеристиката на МетС при жените и мъжете диабетици е представена на фиг. 2. Сред 135 жени с повишено артериално налягане, 12 бяха с изолирана систолна хипертония. Всички 85 мъже бяха с повишено систолично и диастолично артериално налягане. Таблица 2 показва сравнение на кардиометаболитните рискови фактори при пациентите с МетС и без МетС според пола.

**Таблица 2.** Сравнение на селектирани кардио-метаболически рискови фактори между: А. Т2Д жени с МетС и Т2Д мъже с МетС; В. Т2Д жени с МетС и Т2Д жени без МетС; С. Т2Д мъже с МетС и Т2Д мъже без МетС (средни±SD)

**Table 2.** Comparison of selected cardiometabolic risk factors between: A. T2DM females with MetS and T2DM males with MetS; B. T2DM females with MetS and T2DM females with no MetS; C. T2DM males with MetS and T2DM males with no MetS (mean±SD)

**A.**

Рисков фактор/ Risk factor	Т2Д жени с МетС/ T2DM females with MetS (n=159)	Т2Д мъже с МетС/ T2D males with MetS (n=134)	p value
<b>Възраст (z)/Age (yr)</b>	61,8±10,4	61,5±9,7	0,808
<b>ЗД давност (z)/ DM duration (yr)</b>	9,3±7,1	4,7±4,0	<0,001*
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5±1,6	7,5±1,2	0,960
<b>ОТ/WC (cm)</b>	02,7±14,3	107,4±10,4	0,002*
<b>ИТМ/BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,3±4,3	32,8±2,8	0,200
<b>ОХ/TC (mmol/l)</b>	5,93±1,51	5,38±1,06	<0,001*
<b>HDL-X/HDL-C (mmol/l)</b>	1,16±0,40	0,96±0,32	<0,001*
<b>ТГ/TG (mmol/l)</b>	2,46±1,70	2,28±1,37	0,324
<b>САН/SBP (mmHg)</b>	52±21	145±29	0,017*
<b>ДАН/DBP (mmHg)</b>	94±13	94±15	0,972

**B.**

Рисков фактор/ Risk factor	Т2Д жени с МетС T2DM females with MetS (n=159)	Т2Д жени без МетС T2DM females with no MetS (n=35)	p value
<b>Възраст (z)/Age (yr)</b>	61,8±10,4	67,2±8,6	0,005*
<b>ЗД давност (z)/ DM duration (yr)</b>	9,3±7,1	10,7±9,2	0,329
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5±1,6	7,1±1,0	0,120
<b>ОТ/WC (cm)</b>	102,7±14,3	76,8±7,9	<0,001*
<b>ИТМ/BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,3±4,3	24,7±2,6	<0,001*
<b>ОХ/TC (mmol/l)</b>	5,93±1,51	5,11±0,78	0,003*
<b>HDL-X/HDL-C (mmol/l)</b>	1,16±0,40	1,44±0,27	<0,001*
<b>ТГ/TG (mmol/l)</b>	2,46±1,70	0,99±0,41	<0,001*
<b>САН/SBP (mmHg)</b>	152±21	125±12	<0,001*
<b>ДАН/DBP (mmHg)</b>	94±13	77±10	<0,001*

C.

Рисков фактор/ Risk factor	T23Д мъже с MetC T2DM males with MetS (n=134)	T2 3Д мъже без MetC T2DM males with no MetS (n=55)	p value
Възраст (г)/Age (yr)	61,5±9,7	61,8±12,2	0.893
3Д давност (г)/ DM duration (yr)	4,7±4,0	7,2±6,0	0.001*
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5±1,2	7,3±0,9	0.240
ОТ/WC (cm)	107,4±10,4	87,3±10,6	<0.001*
ИТМ/BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,8±2,8	25,3±4,2	<0.001*
ОХ/TC (mmol/l)	5,38±1,06	5,03±0,97	0.036 *
HDL-X/HDL-C (mmol/l)	0,96±0,32	1,20±0,44	<0.001*
ТГ/TG (mmol/l)	2,28±1,37	1,55±0,57	<0.001*
САН/SBP (mmHg)	145±29	129±16	<0.001*
ДАН/DBP (mmHg)	94±15	84±15	<0.001*

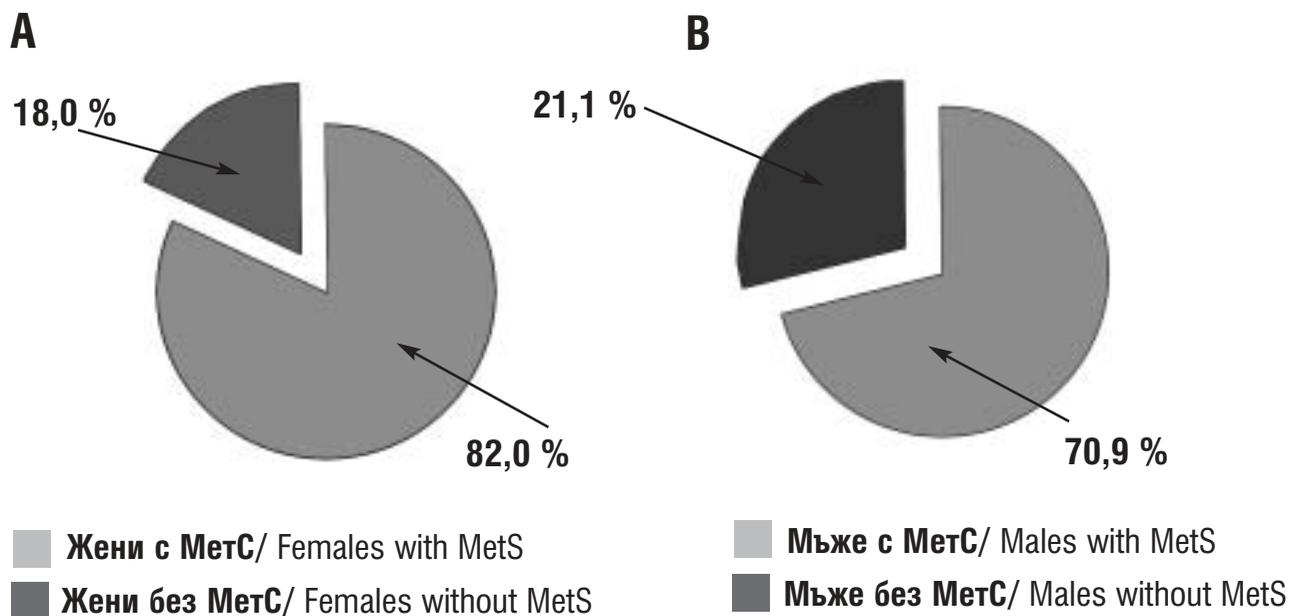
ОТ обиколка талия/WC waist circumference; ИТМ индекс на телесна маса/BMI body-mass-index; ОХ общ холестерол/TC total cholesterol; HDL-X HDL холестерол/ HDL-C HDL cholesterol; ТГ триглицериди/TG triglycerides; САН систолично артериално налягане/SBP systolic blood pressure; ДАН диастолично артериално налягане/DBP diastolic blood pressure

\* статистически сигнификантно, \*statistically significant

**Таблица 3.** Честота на кардио-метаболическите рискови фактори според дефиницията на IDF при пациентите с T23Д без MetC, T23Д жени без MetC и T23Д мъже без MetC. Данните са представени като брой/процент

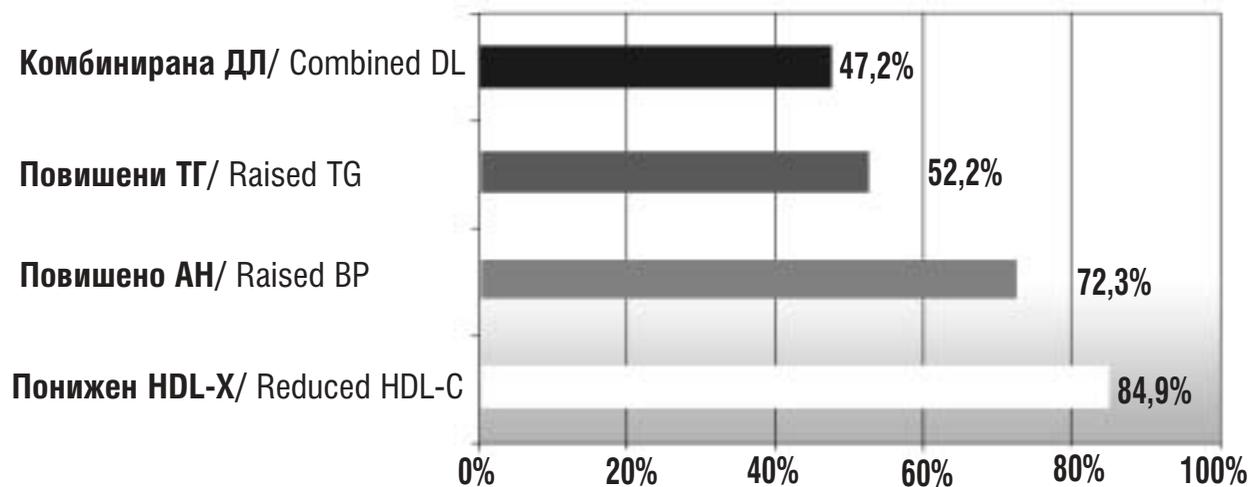
**Table 3.** Prevalence of the cardiometabolic risk factors according to the definition of IDF in T2DM pts without MetS (non MetS T2DM pts), T2DM females without MetS (non MetS T2DM females) and T2DM males without MetS (non MS T2DM males). Data are presented as number/percent

Рисков фактор/ Risk factor	Без MetC T23Д пациенти Non MetS T2DM pts	Без MetC T23Д жени Non MetS T2DM females	Без MetC T23Д мъже Non MetS T2DM males
Централно затлъстяване/ Central obesity	11/12,2%	5/14,3%	6/10,9%
Повишени триглицериди/ Raised triglycerides	23/25,6%	0/0%	23/41,8%
Понижен HDL холестерол/ Reduced HDL cholesterol	26/28,9%	7/20%	19/34,5%
Комбинирана дислипидемия/ Combined dyslipidaemia	6/6,7%	0/0%	6/10,9%
Повишено систол			

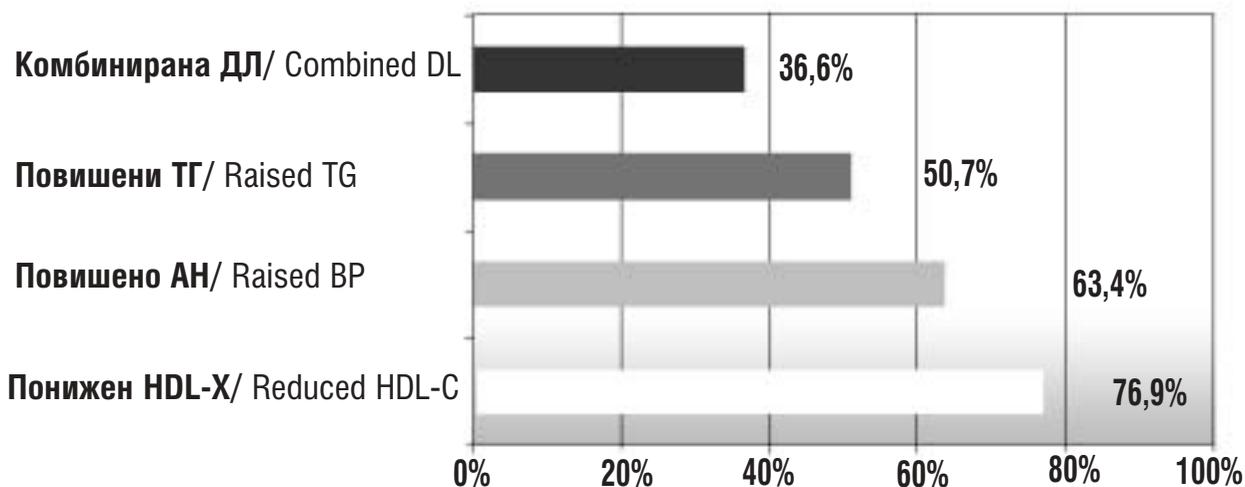


**Фигура 1.** Честота на метаболитния синдром (МетС) при А) Т2ЗД жени, В) Т2ЗД мъже  
**Figure 1.** Prevalence of the metabolic syndrome (MetS) in А) T2DM females, В) T2DM males

**A**



## В



**Фигура 2.** Характеристика на метаболитния синдром според дефиницията на МДФ: повишено артериално налягане (АН); повишени триглицериди (ТГ); нисък HDL холестерол (HDL-X); комбинирана дислипидемия (ДЛ) при: А) Т2ЗД жени; В) Т2ЗД мъже

**Figure 2.** Characteristics of the metabolic syndrome according to the IDF definition: raised blood pressure (BP); raised triglycerides (TG); reduced HDL cholesterol (HDL-C); combined dyslipidaemia (DL) in: A) T2DM females, B) T2DM males

Според дефиницията на МДФ, МетС не беше диагностициран при 90 (35 жени, 55 мъже) пациента с Т2ЗД (23,5%). Честотата на кардио-метаболитните рискови фактори при пациентите с Т2ЗД без МетС е представена на табл.3.

### ОБСЪЖДАНЕ

Данните за честотата и характеристиката на метаболитния синдром и индивидуалните кардио-метаболитните рискови фактори са противоречиви и зависят от много фактори, сред които приложената дефиниция, разграничителните нива за компонентите на МетС, етническата принадлежност, възраст и пол на изследваната популация. Няма съмнение, обаче, че синдромът на повишения кардио-метаболитен риск поразява все повече хора по света. Редица проучвания разкриват честота на МетС при Т2ЗД 70-95% (4,5,10,20). Тя е

около 12-45% в общата популация недиабетици (12,14,16,19). Внутрителен брой данни подчертават значението на МетС за развитието на ССБ и Т2ЗД (11,24). Тип 2ЗД е заболяване с повишен сърдечно-съдов риск. Метаболитният синдром е независим предиктор на ССБ при пациентите с Т2ЗД. Следователно, от изключителна важност е да се идентифицират пациентите с Т2ЗД и МетС за оценка на сърдечно-съдовия риск и активно лечение на всички рискови фактори (4,6).

В настоящето проучване са приложени критериите на МДФ за МетС, защото те са лесно изпълними и достъпни при голям брой пациенти. Според тези критерии, честотата на МетС при изследваните лица с Т2ЗД бе 76,5%. Проучвания, осъществени в страни от Европа, с подобни на България климатични, географски и хранителни навици условия, като Испания и Италия, включващи пациенти с Т2ЗД с подобна

средна възраст, като тези в нашето проучване, са установили същата честота на МетС 75,6%, 77% (5,10). Това потвърждава важната роля на факторите на околната среда за развитието на МетС.

Честотата на МетС беше 82% при жените диабетици и 70,9% при мъжете диабетици. Прилагайки дефиницията на МДФ за МетС при същия брой пациенти с Т2ЗД, както този в нашето проучване, студия от Великобритания е показала честота на МетС при жените 94,8%, а при мъжете 91,7% (20). Сред холандска популация недиабетици, по-голяма честота на МетС според МДФ дефиницията, е била отбелязана при мъжкия пол в сравнение с женския (12).

Честотата на централното затлъстяване при всички пациенти с Т2ЗД беше 76,8%, както тази на МетС, докато като индивидуален рисков фактор, то беше налице само при 11 от 90 пациента без МетС. Този факт изтъква ролята на централното затлъстяване като обединяващият фактор на МетС. Сравнявайки жените и мъжете с МетС, ние не установихме статистически значима разлика в индекса на телесна маса между двата пола, такава съществуваше в обиколката на талията, която бе значимо по-голяма при мъжкия пол. Това потвърждава ролята на обиколката на талията, а не на индекса на телесна маса, като маркер за централно затлъстяване.

Най-честият кардио-метаболически рисков фактор, изключвайки централното затлъстяване като задължителен компонент на МетС, беше повишеното артериално налягане. То бе на първо място при жените и на второ при мъжете диабетици. По-висока е била честотата на артериалната хипертония при жените диабетици в сравнение с мъжете като цяло и при възрастовата група подобна на тази в нашето проучване, по данни на Борисова и сътр (1). Артериалната хипертония бе и факторът с най-висока честота сред пациентите без МетС. Разглеждайки всички пациенти, чес-

тотата на артериалната хипертония бе 66,3%, като изолирана систолна хипертония бе налице при 11% от тези пациенти, само жени. Съчетанието на артериална хипертония и Т2ЗД значимо увеличава риска от ССБ. В Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) студията, пациентите с Т2ЗД и хипертония, получаващи антихипертензивна терапия с ниски дози диуретик, са показали двукратно по-нисък риск от прояви на ССБ, сравнени с хипертензивните пациенти без диабет (8). В Systolic Hypertension in Europe Trial, еднаква степен на намаление на артериалното налягане е асоциирало с 76% намаление на сърдечно-съдовата смъртност при пациентите с Т2ЗД, получаващи антихипертензивна терапия, при само 13% намаление при недиабетиците (21). Наскоро публикувани данни при възрастни лица с МетС от САЩ, са показали по-висок риск от обща, сърдечно-съдова и не сърдечно-съдова смъртност при лицата с повишена плазмена глюкоза на гладно  $\geq 6,1$  mmol/l или диабет с лечение, или хипертония, като един от критериите. Лицата без повишена плазмена глюкоза на гладно или диабет, или хипертония, не са показали повишен риск. Това проучване изтъква ролята на повишената плазмена глюкоза на гладно или захарен диабет, или хипертония, като предиктори на общата смъртност. Лицата с артериална хипертония и повишена кръвна захар на гладно са имали с 82% по-висока смъртност (17). Имайки пред вид нашите данни за честотата на артериалната хипертония при пациентите с Т2ЗД, ние трябва ефективно да лекуваме тези пациенти, дори в стадия на пре-хипертония.

Ниският HDL холестерол следваше хипертонията, бидейки най-честият кардио-метаболически рисков фактор при мъжете с МетС. Той беше на второ място и при диабетите без МетС. При всички пациенти, честотата му беше 55,4%. Ниският HDL холестерол и по-голямата обиколка на талията са били най-честите компоненти на МетС при 3000 индивида от Холандия

(12). При 1548 лица от Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study, предиктивната сила на обиколката на талията и ниският HDL холестерол за развитието на MetC е била еднаква с тази на всичките 5 компонента според дефинициите на NCEP и МДФ. Честотата на ниския холестерол сред тази популация е била по-ниска в сравнение с тази на пациентите с MetC в нашето проучване. Предиктивната сила на HDL холестерола за развитието на MetC е била най-голяма според дефиницията на NCEP, а на централното затлъстяване според тази на МДФ (7).

Високите триглицериди бяха на трето място в двете групи-пациентите с и без MetC. Честотата на хипертриглицеридемията при всички пациенти бе 53,7%. Трябва да подчертаем, че нито една от жените без MetC имаше повишени триглицериди, което означава, че този кардио-метаболически рисков фактор е по-обичайно да се съчетава с другите, отколкото да съществува самостоятелно. Така наречената „хипертриглицеридемична талия“ е установен кардио-метаболически рисков фактор, ето защо наскоро бе препоръчано измерване на плазмените триглицериди заедно с обиколката на талията за по-прецизно оценяване на висцералното затлъстяване, отколкото само обиколката на талията (9). Честотата на комбинираната дислипидемия (високи триглицериди, нисък HDL холестерол) при всички пациенти бе 33,9%.

Както можеше да се очаква, и при двата пола с MetC, обиколката на талията, индексът на телесна маса, общият холестерол, триглицеридите, систоличното и диастолично артериално налягане бяха сигнификантно по-високи, а HDL холестеролът сигнификантно по-нисък в сравнение с тези на жените и мъжете без MetC. Жените с MetC бяха по-млади в сравнение с тези без MetC. Този факт е в съгласие с данните от предишно наше проучване, в което честотата на MetC при жените диабетици на средна възраст с 10 години

по-ниска от тази в настоящето проучване, бе значимо по-висока в сравнение с мъжете 88,2% спрямо 72,4%. Честотата на MetC при пациентите с T23Д на средна възраст 52 години беше 80,9% (2). Отбелязахме, че мъжете с MetC бяха със сигнификантно по-ниска продължителност на диабета в сравнение с мъжете без MetC и жените с MetC. От друга страна, не съществуваха сигнификантна разлика в продължителността на диабета между жените с и без MetC. Бихме могли да направим заключението, че това потвърждава хипотезата за по-ранната поява на кардио-метаболическите рискови фактори в хода на заболяването или преди клиничната диагноза на диабета да бъде поставена (13). Следователно, скрининг за MetC би трябвало да се прави на всички лица с повишен риск за развитие на T23Д.

В заключение, при пациентите с тип 2 захарен диабет, включени в нашето проучване бяха установени множество кардио-метаболически рискови фактори и тяхната сърдечно-съдова прогноза зависи от комбинацията на тези фактори, която е по-силна от простото им сумиране. Скрининг за метаболически синдром би трябвало да се прави при всички пациенти с тип 2 захарен диабет и при всички лица с повишен риск за развитие на тип 2 захарен диабет. Лечение на всички рискови фактори е наложително за намаление на глобалния кардио-метаболически риск.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова, А.-М., Р. Ковачева, А. Шинков и сътр. Ендокринни заболявания и сърдечно-съдов риск. *Ендокринология*, 12, 2007, 4, 188-202.
2. Каменова, П., Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска. Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника. *Ендокринология*, 9, 2004, 2, 81-88.

3. Alberti, K. G. M. M., P. Zimmet, J. Shaw for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new world wide definition. *Lancet*, 366, 2005, 1059-1062.
4. Bonora, E., G. Targher, G. Formentini et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*, 21, 2004, 1, 52-58.
5. Bruno, G., F. Merletti, A. Biggeri et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*, 27, 2004, 11, 2689-2694.
6. Barnett, A. H. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 5, 2008, 1, 9-14.
7. Cheung, B. M., N. M. Wat, S. Tam et al. Components of the metabolic syndrome predictive of its development: a 6-year longitudinal study in Hong Kong Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68, 2008, 730-737.
8. Curb, J. D., S. L. Pressel, J. A. Cutler et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 276, 1996, 1886-1992.
9. Despres, J. P., A. Cartier, M. Cote, B. J. Arsenault. The concept of cardiometabolic risk: Bringing the fields of diabetology and cardiology. **Ann Med**, 10, 2008, 1-10.
10. Gimeno Orna, J. A., L. M. Lou Arnal, H. E. Molinero et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev. Esp. Cardiol.*, 57, 2004, 6, 507-513.
11. Grundy, S. M., H. B. Brewer, J. I. Jr Cleeman et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference of scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 2004, 433-438.
12. Henneman, P., Y. S. Aulchenko, R. R. Frants et al. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: The Erasmus Rucphen Family (ERF) Study. *J Med Genet*, 2008, in press.
13. Hu, F. B., M. J. Stampfer, S. M. Haffner et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1129-1134.
14. Jia, W. P., K. S. Xiang, L. Chen et al. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China. *Obes Rev*, 3, 2002, 3, 157-165.
15. Kahn, R., J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 28, 2005, 2289-2304.
16. Meigs, J. B., P. W. Wilson, D. M. Nathan et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 52, 2003, 8, 2160-2167.
17. Mozaffarian, D., A. Kamineni, R. J. Prineas, D. S. Siscovick. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 168, 2008, 9, 969-978.
18. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2001, 19, 2486-2497.
19. Ozsahin, A. K., A. Goksel, N. Sezgin et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr. Metab*, 17, 2004, 4, 230-234.
20. Song, S. H., C. A. Hardisty. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter? *QJM*, 101, 2008, 6, 487-491.
21. Tuomilehto, J., D. Rastenyte, W. H. Birkenhager et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340, 1999, 677-684.
22. WHO Consultation. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *World Health Organization, Geneva*, 1999.
23. Wild, S., G. Roglic, A. Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 2004, 1047-1053.
24. Wilson, P. W., J. B. Meigs. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. *Int J Obes (Lond)*, 32, 2008, S17-S20.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ

УСБАЛЕ, „Акад. Ив. Пенчев“  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: kamenovap@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD

Univ. Hospital of Endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“  
6, D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria  
E-mail: kamenovap@abv.bg

## Вродена надбъбречнокорова хиперплазия в резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза – клинична хетерогенност на заболяването

В. Иванов, В. Каменова

Клиника по Ендокринология, Военно-медицинска академия – гр. София

## Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency – Clinical Heterogenicity of the Disease

V. Ivanov, V. Kamenova

Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy – Sofia

### Резюме

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) е група от няколко аутозомно-рецесивно унаследяващи се нарушения в биосинтезата на надбъбречните стероидни хормони, като дефицита на 21-хидроксилазата обхваща приблизително 90-95% от всички случаи. Представяме два клинични случая илюстриращи две от формите на този ензимен дефицит: класическа форма с проста вирилизация и некласическа форма. В тази статия накратко се обсъждат патофизиологичните, молекулярно-генетичните, диагностичните и терапевтичните аспекти на заболяването.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** вродена надбъбречна хиперплазия, 21-хидроксилазен дефицит, преждевременен пубертет, вирилизация.

### Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) describes a group of autosomal recessive disorders of cortisol biosynthesis. 21-hydroxylase deficiency is the cause of about 90-95% of CAH cases. Here we report two cases illustrating two clinical forms of the disease: a classical simple virilizing and non-classic form. We provide a brief overview of the pathophysiology, molecular genetics, diagnostic and therapeutic aspects of the disease.

**KEY WORDS:** congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, precocious pubertal development, virilisation.

Врогената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) е група от няколко автозомно-рецесивно унаследяващи се нарушения в биосинтезата на надбъбречните стероидни хормони. В настоящата статия разглеждаме дефицита на 21-хидроксилазата, който обхваща приблизително 90-95% от всички случаи на ВНХ.

Заболяването е описано през 19-ти век, но до по-пълното разбиране за него се достига едва в средата на 20-век, когато Vogliovanni и Root описват автозомно-рецесивното му унаследяване и естеството на хормоналните промени (1). През 1984 White, New и Dupont съобщават за първи път, че причина за заболяването е мутация в гена за CYP21 (2). ВНХ резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза се характеризира с дефицит на кортизол, с или без дефицит на алдостерон и с излишък на андрогени.

Данните от скрининга на приблизително 6.5 милиона новородени за този ензимен дефицит, извършван в 13 държави (САЩ, Франция, Италия, Нова Зеландия, Япония, Обединеното Кралство, Бразилия, Швейцария, Швеция, Германия, Португалия, Канада и Испания) показват усреднена заболеваемост от 1:15000 живородени деца с класическа форма на заболяването. Счита се, че носителите на класически мутации са 1 на 60 индивида (3, 4). Формата със загуба на сол представлява 67% от всички случаи на ВНХ, а формата с проста вирилизация – 33% (3). Некласическите форми на заболяването се срещат с честота от 1:100 според молекулярен скрининг на алелите на гена за 21-хидроксилазата проведен сред хетерогенна популация в Ню Йорк, което го прави най-честото автозомно рецесивно заболяване. Съществуват етнически групи, в които неklasическите форми на този генетичен дефект се срещат по-често: при евреите Ешкенази честотата е 1:27, при испанците - 1:40, при славяните - 1:50 и при итало-американците 1:300 (5).

Генът за 21-хидроксилазата се намира върху 6-тата хромозома в локуса бр21.3 в рамките на главния комплекс за тъканна съвместимост, в съседство и регулиращ се с

гените C4B и C4A, кодиращи четвъртия компонент на системата на комплемента (6, 7). Съществуват два високохомоложни гена за 21-хидроксилаза, резултат от дупликация при предшествениците на човека: активен ген CYP21A2 (CYP21B) и неактивен псевдоген CYP21A1P (CYP21A, CYP21P) (8). ВНХ е уникално генетично заболяване поради факта, че над 90% от мутантните алели са получени чрез рекомбинации (неравномерен кросинговър) между двата гена (9). В по-малък процент от случаите се касае за генна конверсия - присъстваща в псевдогена последователност с фатални последици се прехвърля върху активния ген, като последния вече не кодира нормален ензим (10). Високата честота на рекомбинациите, може индиректно да се дължи и на разположението на гена в рамките на МНС (2). Повечето пациенти са хетерозиготни по отношение на два мутантни алела, като клинично изявеният фенотип се дължи на най-слабо засегнатият алел, т.е. на остатъчната ензимна активност.

Ензимът 21-хидроксилаза катализира хидроксилирането на прогестерона до дезоксикортикостерон при процесите на синтез на минералкортикоиди и на 17-ОН прогестерона до 11-дезоксикортизол при синтеза на кортизол. Патолофизиологията на ВНХ, развиваща се в резултат от 21-хидроксилазна недостатъчност е тясно свързана със степента на ензимния дефицит. Дефектът в кортизоловата синтеза води до компенсаторно повишение на хипофизарната секреция на АКТХ и кортикотропин-рилизинг хормон от хипоталамуса, поради отпадане на негативната обратна връзка (10). Това, от своя страна води до хиперплазия на надбъбречните жлези и повишена синтеза на метаболити от ензимните реакции преди блока: 17-ОН прогестерон, прогестерон и андрогени. В случаите на тежък ензимен дефицит се засяга и синтеза на алдостерон. Това води до загуба на натриеви и хлорни йони, вода и повишение на плазмените калиеви йони съпроводени с повишени нива на ренин. Водно-солевите нарушения се засилват и поради факта,

че натрупаните преди ензимния блок прогестерон и 17-ОН прогестерон имат антиминералкортикоидно действие. Освен това S. Nimkarn и сътр. (11) установяват, че дори при леките форми на ензимен дефицит, когато няма данни за нарушение във водно-солевата обмяна съществува дискретно нарушение в синтеза на минералкортикоидите, така че е необходимо по-високо ниво на плазмен ренин, което да доведе до адекватна секреция на алдостерон за поддържане на натриевата реабсорбция. Напоследък се натрупват данни, че нарушения във функцията на надбъбречната кора водят до нарушения във функционирането и на медулата, което се дължи на нарушението и формиране в условията на ензимния дефицит (12).

Въз основа на клинични, хормонални и молекулярно-генетични критерии се разграничават три форми на ВНХ вследствие на 21-хидроксилазен дефицит: класическа форма със загуба на сол, класическа форма с проста вирилизация и неклассически форми (13), чиито основни характеристики са представени с следната таблица ( по Kroppenbergs) (14):

Счита се, че фенотипната характеристика на 21-хидроксилазния дефицит корелира с най-леко мутираният ген и съответно с остатъчната ензимна активност. Известен брой изследвания сочат, че степента на съответствие между фенотип и генотип е най-голяма при болни с тежките и най-леките форми на заболяването, като по-слабо съответствие има при умерено тежките варианти (15, 16). За причини отговорни за липсата на пълно съвпадение между генотип и фенотип могат да бъдат отнесени към мутациите In2 и I172N, често наблюдаваното разнообразие от мутации при болни, които са съставни хетерозиготи, възможността за наличие на нови неразпознати до сега мутации, или генетични вариации в активността на екстраадrenalната 21-хидроксилаза или чувствителността към кортикостероидите (15, 17).

В настоящата статия представяме

два клинични случая на пациенти с 21-хидроксилазен дефицит, насочени към клиника по Ендокринология на ВМА за диагностично и терапевтично прецизиране.

#### **Клиничен случай 1:**

Касае се за мъж на 18 години, който постъпва за диагностично и терапевтично уточняване и представяне на ЦВМК за експертно решение по отношение годността за военна служба. От анамнезата е с данни за започнало пубисно окосмяване на 3 годишна възраст, засилило се към 5 г. и нарастване на размерите на пениса несъответно за възрастта. Забелязано е и изостаиване в растежа. С тези оплаквания е бил хоспитализиран в специализирана клиника по ендокринни заболявания и изследван. Установени са били повишени нива на 17-ОН прогестерон, тестостерон и дехидроепиандростерон и на база клиничните данни и хормоналната констелация е приета диагнозата ВНХ при 21-хидроксилазен дефицит. Започнато е лечение с Андрокур и Преднизолон, което не е провеждано системно. Няма анамнестични данни за фамилна обремененост.

От статуса – без патологични промени, с изключение на по-ниския ръст – 162 см.

От направените хормонални изследвания се установи: повишен прогестерон – 88,2 pmol/l /0,2-2,5 pmol/l /, тестостерон на горна граница на нормата – 20,7 pmol/l /4,65 – 21,7 pmol/l /; горно-граничен дехидроепиандростерон-сулфат (ДХЕАС) – 10,4 pmol/l /3,6 – 11,9 pmol/l /; базалните нива на кортизола са понижени – 113,0 pmol/l /260 – 720 pmol/l /, а на АКТХ – леко повишени – 5.1 mIU/l /1,49 – 4,99 mIU/l /. От урината – натриурия от 140 mmol/l /норма 40 - 220 mmol/l / и калиурия от 22 mmol/l /норма 25 - 122 mmol/l /. Оралният глюкозотолерантен тест с едновременно изследване на СТХ показва парадоксално повишение на СТХ с максимум на 60 мин: от 0,3 на 0 мин до 6,1 на 60 мин и 4,0 на 120 мин, но без да се надхвърля нормата от 20 на фона на нормален глюкозен толеранс.

Таблица 1. Клинични форми на 21-хидроксилазен дефицит.

Клинични форми (фенотип)	Класическа форма със загуба на сол	Класическа форма с проста вирилизация	Некласическа форма
Възраст при поставяне на диагнозата	Новородени до 6 месец	Новородени до 2 години (момичета) 2-4 години (момчета)	Деца, юноши, възрастни
Гениталии	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани или нормални.
Заболеваемост	*1:15000		**1:100
<b>Хормони</b>			
Алдостерон	Понижен	Нормален	Нормален
Ренин	Повишен	Нормален или повишен	Нормален
Кортизол	Понижен	Понижен	Нормален
17-ОН прогестерон	>5000 nmol/L	От 2500 до 5000 nmol/L	От 500 до 2500 nmol/L (АКТХ стимулация)
Тестостерон	Повишен	Повишен	Вариращ или повишен
Растеж	Понижение на ръста до - 2 до -3 SD	Понижение на ръста до - 1 до -2 SD	Вероятно нормален
Активност на 21-хидроксилазата (% от активността на нормалния ензим)	0%	1%	20% до 50%
Най-често срещани мутации	Делеции, конверсии, nt656g G110Δ8nt, R356W I236N, V237E, M239K, Q318X	I172N nt656g	V281L P30L

\* По данни на S. Pang и A.Clark (3).

\*\* По данни на PW Spreiser и сътр. (5).

АКТХ – адренкортикотропен хормон; SD – стандартно отклонение

КТ на надбъбречни жлези: двустранно дифузно увеличени размери на надбъбреците: 58 x 9мм за лявата и 38 x 7мм за дясната жлеза. Рентгеновото изследване на двете китки установи костна възраст съответна на календарната.

Получените клинични и параклинични данни показаха недостатъчно заместително лечение, поради което се започна приложение на 10 мг Преднизолон дневно. Препоръчано бе повторно хормонално изследване след 1 месец.

#### Клиничен случай 2:

Жена на 30 г. постъпила в клиниката за контролни изследвания и продължаване на лечението. Анамнестично съобщава, че е дете родено от втора бременност, като

**Table 1.** Clinical forms of 21-hydroxylase deficiency.

Phenotype (clinical forms)	Classical Salt Wasting	Simple Virilizing	Nonclassical
Age at diagnosis	Newborn to 6 months	Newborn to 2 years (female) 2 to 4 yr (male)	Child to adult
Genitalia	Males normal; females ambiguous	Males normal; females ambiguous	Males normal; females virilized
Incidence	*1:15,000		**1:100
Hormones			
Aldosterone	Reduced	Normal	Normal
Renin	Increased	Normal or increased	Normal
Cortisol	Reduced	Reduced	Normal
17-Hydroxyprogesterone	>5000 nmol/L	2500 to 5000 nmol/L	500 to 2500 nmol/L (ACTH stimulation)
Testosterone Growth	Increased Growth reduction - 2 to -3 SD	Increased Growth reduction - 1 to -2 SD	Variable, increased Probably, normal
21-Hydroxylase activity (% of wild type)	0%	1%	20% to 50%
Typical CYP21A2 mutations	Deletions, conversions, nt656g G110Δ8nt, R356W I236N, V237E, M239K, Q318X	I172N nt656g	V281L P30L

\* After S. Pang and A. Clark (3).

\*\* After PW Speiser and al. (5).

ACTH, Adrenocorticotropic hormone; SD, standard deviation.

първата е завършила със спонтанен аборт. До пубертета не е имала оплаквания. Менархе е настъпило на 13 годишна възраст, без в последствие да се установи редовен менструален цикъл. С цел регуларизирането му на 19 годишна възраст е започнала лечение с ниско дозирани орални контрацептиви, които са имали ефект докато трае приемът им. В последствие, на възраст около 25 години се засилило мъховидното окосмяване по лицето и се появи-

ло акне. По това време пациентката е живеела в Германия. Направила е консултация с проф. Захрадник от Клиника по Ендокринология и Репродуктивна медицина към Университетската Клиника по гинекология – Фрайбург. От направените хормонални изследвания се установяват повишени нива на ДХЕАС, тестостерон и 17-ОН прогестерон и понижена концентрация на кортизол. Проведено е молекулярно-генетично изследване, което установява точкова мутация в екзон 8 засягаща кодон 318 (CAG→TAG), при която се генерира стоп-кодон (Gnl318X). Мутацията се намира в хетерозиготно състояние. Въз основа на

тези данни е приета диагнозата ВНХ поради дефицит на ензима 21-хидроксилаза и е започнато лечение с Дексаметазон в доза 0.25мг./дневно и Андрокур. Тъй като последния е довел до преустановяване на менструалния цикъл на пациентката, той е бил заменен с Диане 35. Няма анамнестични данни за фамилна обремененост. Статуса на пациентката е нормален, ръст – 167см, тегло 67кг, към момента на преглед е без данни за повишено окосмяване и акне.

От направените изследвания в клиниката се установиха нормални стойности на LH – 3,8 IU/l, FSH – 3,3 IU/l, DHEA – 3,6 pmol/l, Тестостерон – 0,4 pmol/l, Естрадиол – 121 pmol/l, АСТН – (1,49-4,99 mIU/l), Пролактин – 451 mIU/l (норма 80-500 mIU/l), понижени нива на кортизол – в 8:00 часа – 50 pmol/l, в 20:00 часа 94,4 pmol/l (норма 260 – 720 pmol/l). РААС в хода на ортостатична проба: алдостерон – легнала – 107 pmol/l (норма), след 2 часа ходене – 230 pmol/l (норма), плазмена ренинова активност – легнала 0,9 ng/ml/h (норма), след 2 часа ходене – 2,2 ng/ml/h (норма).

Серумен натрий – 144 mmol/l, калий – 4,8 mmol/l, натриурия – 34 mmol/l и калиурия – 83 mmol/l.

Проведе се гинекологичен преглед, който установи нормален клиничен и ехографски гинекологичен статус.

Клиничният статус, биохимичните и хормоналните изследвания показаха, че дозировката на кортикостероидното лечение е достатъчна и бе препоръчано на пациентката да продължи назначеното лечение, като контролни изследвания е удачно да се проведат отново след 6 месеца.

### Дискусия

В настоящата статия представяме два клинични случая, които илюстрират различни клинични форми на 21-хидроксилазен дефицит. Диагнозата на ВНХ резултат от недостатъчност на ензима 21-хидроксилаза се базира на клиничната картина, лабораторните данни и молекулярно-генетичният анализ. При пациент 1 считаме, че се касае за класическа форма на проста вирусация, като мотивите за това са: ранната изява на болестта – около 3 годишна възраст и признаците на преждевременен пубертет, резултат от повише-

ното ниво на андрогените: ранно пубархе и нарастване на половия член. Постепенно изявилото се изоставане в растежа вероятно се дължи на ранно затваряне на епифизните фузи, като резултат от високите нива на половите хормони. Друга възможна причина за това е по-високата доза на препарата, с който е провеждано заместителното лечение, тъй като кортикостероидите предизвикват подтискане в отделянето на растежния хормон (18), но за това липсва конкретна информация от медицинската документация. Липсата на данни за кризи със застрашаваща живота дехидратация, хипонатриемия и хиперкалиемия правят диагнозата ВНХ със загуба на сол малко вероятна, а нормалното артериално налягане отхвърля вероятността да се касае за 11- $\alpha$  хидроксилазен дефицит. Данните за преждевременен полово развитие диференцират конкретния случай от всички останали ензимни дефекти свързани с изява на мъжки псевдохермафродитизъм. Хормоналното изследване показващо повишени нива на андрогените, ниските нива на кортизола и характерно повишения метаболит преди ензимният блок - 17-ОН прогестерон правят диагнозата сигурна.

За разлика от клиничен случай 1 при клиничен случай 2 се касае за късна изява нанекласическа форма на 21-хидроксилазен дефицит. Към нея насочват няколко факта: поява на симптомите резултат от андрогенен излишък след пубертетното развитие, нормалните женски гениталии, липсата на изоставане в растежа, повишените нива на тестостерон и 17-ОН прогестерон при поставяне на диагнозата и регрес на всички симптоми и признаци след започване на заместително лечение с Дексаметазон. Тук е проведено молекулярно-генетично изследване, като резултатите показват наличие на мутантен ген (Q318X), който води до пълна загуба на ензимна активност в продукта на мутантния алел (17). Вероятно поради факта, че мутацията се намира в хетерозиготно състояние с алел кодиращ ензим с нормална активност, фенотипните изяви на болестта при пациентката са по-леки.

Допълнително към посочените в табл. 1 показатели може да се направи стимула-

ционен тест със синтетичен АКТХ (Синактен) с измерване на 17-ОН прогестерона на 0 и 60 минута (17) при наличие на несигурни данни за диагнозата или за отхвърляне на други ензимни дефицити в синтеза на стероидните хормони. Степента на повишение на 17-ОН прогестерона се оценява с помощта на номограми, но според някои автори то не корелира с точно определена мутация (19, 20). Лечението се основава на заместване с глюкокортикоиди при всички болни с класическа форма на заболяването и при симптоматичните пациенти с некласическа форма. Такова лечение се провежда и при двамата пациенти. Физиологичната дневна секреция на кортизон е приблизително 6 мг/кв. м. (21, 22). Препарат на избор в детската възраст е хидрокортизон в дневна доза от 12-18 мг/кв.м (10). При възрастни могат да се прилагат и препарати като преднизолон (дневна доза от 5,0-7,5 мг) и дексаметазон (дневна доза от 0,25 – 0,5мг), които са с по-удължено действие. Заместителното лечение потиска ексцесивната секреция на КРХ и АКТХ от хипоталамуса и хипофизата и води до редукция в нивата на надбъбречните андрогени. Ефективността му се контролира чрез серумните нива на 17-ОН прогестерона и андростендиона (10). При форми със загуба на сол се добавя и флуорокортизон в доза от 0,1 до 0,4 мг/дневно, като тя се определя така че да нормализира плазмената ренинова активност. Употребата му при пациенти с класическа форма без нарушение в минералкортикоидната секреция също е оправдано, защото води до понижение на ефективната доза на кортикостероидите (23). Допълнително при жените може да се наложи и прием на антиандрогени, който да подпомогне обратното развитие на признаците на андрогенния ексцес. При болната от клиничен случай 2 с тази цел е добавен комбиниран препарат съдържащ ципротерон ацетат – антиандроген и етинилестрадиол (Диане 35).

Както класическите, така и некласическите форми на дефицит на 21-хидроксилазата са свързани с понижен фертилитет, като това е по-характерно при жените (24). Причина за това е развитието на синдрома на поликистозните яйчници. При

мъжете причина за влошени показатели на еякулата е активирането и нарастването на остатъци от адренална тъкан в тестисите, която води до олигозооспермия и дисфункция на Лайдиговите клетки (25). И в двата случая провеждането на заместително лечение води до подобряване на прогнозата. И при двамата пациенти бе препоръчано след като вземат решение за създаване на потомство да направят необходимите хормонални, образни и функционални изследвания, за да се прецени фертилният им потенциал и да бъдат предприети необходимите терапевтични мерки. Във всички случаи на 21-хидроксилазен дефицит е препоръчително и провеждането на медико генетична консултация с оглед риска от изява на заболяването в потомството и предприемането на лечение по време на бременността, за да се избягат тежките метаболитни нарушения и маскулинизацията при децата от женски пол.

В заключение може да се каже, че това не е дотам рядко в нашата популация генетично заболяване трябва да се подозира при изява на преждевременно пубертетно развитие при момчета или проява на признаци на хиперандрогенемия и менструални смущения при момичета, със или без изява на глюкокортикоиден или минералкортикоиден дефицит при двата пола. Тук представихме два клинични случая с различни клинични форми на един и същ ензимен дефицит. Те илюстрират фенотипната хетерогенност на вродената надбъбречна хиперплазия поради дефицит на ензима 21-хидроксилаза и поставят въпросите за ранно диагностициране на заболяването, системното провеждане на лечението и необходимостта от оценка на риска от предаване на генетичния дефект в потомството.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bongiovanni AM, Root AM 1963 The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med* 268:1283-1289.
2. White PC, New MI, Dupont B 1984 HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:7505-7509.
3. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2: 105-39.
4. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15-30.
5. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI 1985 High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:650-667.
6. Levine LS, Zachmann M, New MI, et al. Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. *N Engl J Med* 1978; 299: 911-15.
7. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR 1985 Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:521-525
8. Kawaguchi H, O'HUigin C, Klein J. Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 766-80.0
9. White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994; 3: 373-78.
10. Merke D., Bornstein S. 2005 Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet* 365 (18): 2125 - 2136.
11. Nimkarn S, Lin-Su K, Berling N, Wilson RC, New MI 2007 Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (1):137-142.
12. Chamandari E, Eisenhofer G, Mehlinger S, Carlson A, Wesley R, Keil M, Chrousos GP, New MI. 2002 Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (7):3031-3037.
13. New MI, Wilson RC 1999 Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12790-12797
14. Kronenberg H., Melmed S., Polonsky K., Larsen P. 2008 *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed.
15. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP 2000 Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1059-1065.
16. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, et al. 2000 A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Gen Metab* 71:527-534.
17. White PC, Speiser PW 2000 Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245-291.
18. Nguyen A, Brown J, Warne G. 2006 Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Ind J Ped;* 73: 89-94.
19. New MI 2006 Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4205-4214.
20. Bachega T, Brenha E, Billerbeck A, Marcondes J, Madueira G, Arnold I, Mendonca B. 2002 Variable ACTH-stimulated 17-Hydroxyprogesterone values in 21-Hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab;* 87(2):786-790.
21. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1505-10.
22. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117: 892-96.
23. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048-53.
24. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 275-84.
25. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721-28.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Валентин Иванов,

клиника по Ендокринология, ВМА,  
ул. „Г. Софийски“3, София,  
п.код 1606, тел. 02/9225586.

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. prof. dr. Valentin Ivanov,

Clinic of Endocrinology,  
Military Medical Academy, „G. Sofijsky“3 str.,  
Sofia 1606, tel.: 02/9225586.

## Нови данни представени на EASD 2008 за Levemir® и NovoMix® 30

Нагдването на тегло е голяма бариера при започването на инсулиново лечение, но множество клинични проучвания показаха предимството по отношение на теглото на Levemir® (инсулин детемир) спрямо NPH инсулин и инсулин гларжин. Тези данни се потвърждават и от новата информация събрана в рамките на рутинната клинична употреба.

Наpaire и колеги<sup>1</sup> представят под-анализ на обсервационното проучване PREDICITVETM при пациенти със Захарен диабет тип 2, нелекувани с инсулин и с висок Индекс на телесна маса (ИТМ). Той оценява промяната на теглото на 12-, 26- и 52- седмица.

В общата група след 12 седмици лечение с Levemir® теглото на пациентите намалява средно с 0,6 kg, а след 26 и 52 седмици теглото им намалява с още малко (незначимо отклонение).

Когато пациентите се разпределят на групи според ИТМ, се оказва, че пациентите с най-висок ИТМ ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) имат най-голяма средна загуба на тегло спрямо началната телесна маса. След 12 седмици -1,52 kg, след 26 седмици - 1,20 kg и след 52 седмици - 3,64 kg.

„Тези резултати потвърждават значимият благоприятен ефект върху теглото, който оказва Levemir®, при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване. Това предимство е от особено значение при пациенти започващи инсулиново лечение, понеже нагдването на тегло е честа бариера.“ – заключава авторът.

Рандомизирано, кръстосано, двойно-сляпо проучване с автор King<sup>2</sup> сравнява 24-часови кръвно-захарни профили при пациенти със ЗД тип 2 на лечение с Levemir® и инсулин гларжин. Използвана е система за постоянно измерване на кръвната захар. 35 пациента са рандомизирани да получат в 20,00 часа вечерта по една инжекция на ген Levemir® или гларжин за период от една седмица и след това са прехвърлени на другия инсулин. Инсулинът е титриран с цел достигане на КЗГ под  $6,7 \text{ mmol/l}$ . Не е приеман болусен инсулин. В периода от 18,00 часа до закуската на следващата сутрин не е приемана храна с цел да се измерят коректни кръвно-захарни стойности.

Всички пациенти достигат прицелните кръвно-захарни стойности за период от средно 3,65 дни.

Няма значими разлики между средните стойности на кръвната захар по време на целия 24-часов период.

Изпитването заключава, че еднократно приложението на гвата инсулина осигурява сходен гликемичен контрол за период от 24 часа при пациенти със ЗД тип 2.

Бяха представени данни от IMPROVE™ – обширно, международно, открито, не-рандомизирано, не-интервенционно, 26-седмично обсервационно проучване на NovoMix 30 /бифазен инсулин аспарт/ при лечение на захарен диабет тип 2 – автори Kawamori<sup>3</sup> и колеги.

Анализ на проучването обхваща 30 171 пациенти нелекувани с инсулин. Те са били на средна възраст  $55 (\pm 12,3)$  години, давност на диабета  $5,9 (\pm 5,5)$  години, тегло  $70,5 (\pm 13,8)$  кг. В края на периода HbA<sub>1c</sub> намалява с 2,4% - от 9,4 на 6,9%. Прицелният HbA<sub>1c</sub> < 7,0% е постигнат при 58,7% от пациентите. Най-голямо подобрение с -3,2% HbA<sub>1c</sub> се наблюдава в групата на пациенти, които преди това не са били на никакво лечение. Кръвната захар на гладно и постпрандиалната кръвна захар намаляват значитимо. Няма значима промяна в теглото. В края на проучването само 0,1% от пациентите докладват за тежки хипогликемии, 9,6% докладват изобщо за хипогликемии. При започване на лечението общата дневна доза е 0,4 U/kg, която се покачва с до 0,5 U/kg в края на проследяването.

*Заключението на авторите:* „Започването на лечение с NovoMix® 30 води до значимо подобрение на гликемичния контрол, независимо дали пациентите са били само на диета или са получавали едно или повече перорални антидиабетни средства. Най-добри резултати се получават при по-кратка давност на диабета и по-малко ПАС. NovoMix® 30 е ефективен при започване на инсулиново лечение, дори и преди перорални средства“.

3. R. Kawamori, M.V. Srishyla, Y. Wenying, *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):S393

20 октомври 2008, НАК – зала 11 • 13,00 – 15,00 часа (пациенти) • 17,00 – 19,00 часа (лекари)

# „НАДИГНЕТЕ ГЛАС В ЗАЩИТА НА КОСТИТЕ СИ!“

Българска лига за профилактика на остеопорозата  
Българско медицинско дружество по остеопороза и остеоартроза  
Българско научно дружество по клинична денситометрия  
Българско дружество по ендокринология  
Българско дружество по ревматология  
Международна остеопорозна фондация



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

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

**Адрес на редакционната колегия:**

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

University, Hospital of Endocrinology  
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief  
  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia - Bulgaria  
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874  
145  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. 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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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

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

#### **Илюстрации и таблици**

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

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

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

#### **Title page**

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

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

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

#### **Illustrations**

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

#### **References**

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

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

### **Книгопис**

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

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

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

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

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

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

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

### **Examples**

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

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

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

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

### **Submission of manuscripts**

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

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

Editorial board:

Universit, Hospital of Endocrinology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

# 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*  
Доц. 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*  
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

## 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, *Ottava*
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, *Москва*
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, *Киев*

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*)