

ISSN 1310-8131

Том XVI / Volume XVI

Книжка 3 / Number 3, 2011

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското сдружение
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVI, книжка 3, 2011

Съдържание

Оригинални статии

Атанаска Еленкова, Мария Янева, Николай Генев, Здравка Абаджиева, Георги Кирилов, Красимир Калинов, Сабина Захариева

Макропролактинемия: клинична значимост и диагностично-терапевтичен подход

116

Михаил Боянов, Васил Вълв, Оле Хенриксен, Генка Петрова

Моделиране на дългосрочните резултати от подобряването на лечението на захарен диабет тип 2 в България

131

Обзор

Боян Лозанов

Метаболитен синдром, захарен диабет и хронична обструктивна белодробна болест: патогенетични и клинични аспекти

140

Р. Робева, Д. Танев, Ф. Куманов, Р. Рашков, Зл. Коларов

Отклонения в секрецията на репродуктивните хормони при системен лупус

149

Конгреси 130

Указания за авторите 157

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

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume XVI, number 3, 2011

Contents

Originale articles

Atanaska Elenkova, Mariya Yaneva, Nicolai Genov, Zdravka Abadzhieva, Georgi Kirilov, Krasimir Kalinov, Sabina Zacharieva

Macroprolactinemia: Clinical Relevance, Diagnostic and Therapeutic Approach 116

Mihail Boyanov, Vasil Valov, Ole Henriksen, Genka Petrova

Modeling the Impact of Enhanced Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Bulgaria
..... 131

Review

Boyan Lozanov

Metabolic Syndrome, Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathogenetic and Clinical Aspects..... 140

R. Robeva, D. Tanev, Ph. Kumanov, R. Rashkov, Zl. Kolarov

Disturbances in the Reproductive Hormones Secretion in Systemic Lupus 149

Congress 130

Instructions to Authors 157

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

Макропролактинемия: клинична значимост и диагностично-терапевтичен подход

Атанаска Еленкова¹, Мария Янева¹, Николай Генов¹, Здравка Абаджиева¹, Георги Кирилов¹, Красимир Калинов², Сабина Захариева¹

¹Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, МУ, София

²Нов Български Университет, София

Macroprolactinemia: Clinical Relevance, Diagnostic and Therapeutic Approach

Atanaska Elenkova¹, Mariya Yaneva¹, Nicolai Genov¹, Zdravka Abadzchieva¹, Georgi Kirilov¹, Krasimir Kalinov², Sabina Zacharieva¹

¹Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

²New Bulgarian University, Sofia

Резюме

Увод: Макропролактинемията е състояние на хиперпролактинемия, гължаща се предимно на наличието на високомолекулната форма на пролактина в циркулацията. Данните относно биологичната активност на макропролактина и мястото на неговата синтеза са противоречиви.

Цел: Целта на проучването беше да се определи честотата на макропролактинемията и корелацията между нивата на макропролактина и степенята на клинична изява на характерните за хиперпролактинемия симптоми при пациенти с пролактином.

Пациенти и методи: Изследвани бяха 160 лица: 80 пациенти с пролактином и 80 здрави контроли, съответни по пол, възраст и индекс на телесна маса. Определянето на макропролактина беше извършено на базата на PEG-преципитационен тест.

Abstract

Background: Macroprolactinemia is a state of hyperprolactinemia due predominantly to presence of the high-molecular form of prolactin in the circulation. Data concerning the biological activity and the site of synthesis of macroprolactin are controversial.

Aim: The aim of the present study was to determine the prevalence of macroprolactinemia and the correlation between macroprolactin levels and clinical presentation in patients with prolactinomas.

Patients and methods: The study population consisted of 160 subjects: 80 prolactinoma patients and 80 sex-, age- and BMI – matched healthy controls. Serum macroprolactin was detected by treatment with PEG 6000. Macroprolactinemia was identified by a PRL recovery after PEG precipitation of < 40%.

За макропролактинемия се считаха случаите с процент на възстановяване под 40%.

Резултати: Честотата на макропролактинемия, определена на базата на PEG-преципитационен тест сред пациентите с пролактином е 2,5% и не се различава статистически от тази сред здравите лица (5%). Установи се сигнификантна зависимост на менструалните нарушения и нарушенията в овариалната фоликулогенеза както от серумните нива на мономерната форма при лицата с истинска хиперпролактинемия, така и от нивата на високомолекулната форма при пациентите с макропролактинемия. При относително малък процент от пациентите с доказана макропролактинемия наличието на типична клинична картина и овладяването ѝ на фона на лечението с допаминови агонисти говори за налична биологична активност на макропролактина, сравнима с тази на мономерната форма. Намалването на нивата на макропролактина в хода на лечение с допаминови агонисти подсказва туморен произход на високомолекулната форма в тези редки случаи.

Изводи: Въпреки че макропролактинемията се смята за бенигенно състояние, в някои случаи се налага образна диагностика на хипофизата, лечение с допаминови агонисти и продължително проследяване. Поведението при макропролактинемия трябва да се базира на индивидуализиран подход.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: макропролактинемия; PEG-преципитационен тест; пролактином.

Чрез гел-хроматография е установено, че човешкият пролактин съществува в 3 различни циркулиращи изоформи: мономерна форма с молекулно тегло 23 kDa; „big“ PRL с тегло 40-60 kDa и високомолекулна форма с тегло над 100 kDa, известна като „big big“ или макропролактин. Макропролактинемията е състояние на хиперпролактинемия, дължаща се предимно или

Results: The prevalence of macroprolactinemia among newly diagnosed prolactinoma patients, detected by PEG-precipitation test was, 2,7% and did not differ significantly from the prevalence in age- and sex-matched healthy subjects (5%). Statistically higher prevalence of macroprolactinemia among normoprolactinemic patients can be explained by the inverted ratio of monomeric to high-molecular prolactin isoforms due to their different answer to the treatment with dopamine agonists. Significant dependence of serum monomeric form and macriprolactin levels on menstrual cycle and ovarian folliculogenesis was found not only in subjects with true hyperprolactinemia but also in macroprolactinemic patients. In a few cases, the presence of typical hyperprolactinemia-related clinical symptoms and their disappearance after treatment with dopamine agonists suggests biological activity of macroprolactin comparable to that of the monomeric prolactin isoform. Decrease of macroprolactin levels after treatment with dopamine agonists suggests tumoral origin of the high-molecular prolactin isoform in these rare cases.

Conclusion: Although macroprolactinemia is considered to be a benign condition, pituitary imaging, dopamine agonist treatment, and prolonged follow-up may be necessary in certain cases. An individualized approach to the management of patients with macroprolactinemia should be applied.

KEY WORDS: macroprolactinemia; PEG-precipitation test; prolactinoma

единствено на наличието на високомолекулната форма. Почти четири декади след откриването му, въпросите за биологичната активност на макропролактина, мястото на неговата синтеза, честотата на макропролактинемията и индикациите за лечение все още не са намерили категоричен отговор. Целта на настоящето проучване беше да се определя честотата и да

се направи оценка на клиничната значимост на макропролактинемията при пациенти с доказан пролактинем.

Дизайн на проучването

В проспективен план бяха изследвани 160 лица: 80 пациенти с доказан пролактинем (група А) и 80 здрави контроли (група В), сравними по пол и възраст. Съотношението мъже/жени в двете групи беше 1:3, отразяващо по-високата честота на това заболяване при лицата от женски пол.

Включващи критерии: за група А – лица с доказан пролактинем на възраст 18-55 години; за група В – съответни по възраст и пол здрави лица.

Исключващи критерии:

1. Ко-секреция на груг аденохипофизен хормон (GH, ACTH, LH, FSH);
2. Менопауза (спонтанна или хирургична);
3. Хиперпролактинемия от груг произход (функционална хиперпролактинемия при хипотиреоидизъм; лекарствено-индуцирана; ХБН);
4. Съпътстващи заболявания със засягане на овариалната функция. Допълнителни изключващи критерии при анализа на овариалната функция;
5. Установяване на гонадотропинови нива, съответни на перименопауза;
6. Прием на орални контрацептиви в последните 6 месеца до включването в клиничното проучване;
7. Хипопитуитаризъм.

Всички процедури по клиничното проучване бяха извършвани след подписано информирано съгласие от страна на участниците.

МЕТОДИ:

Анкетен метод: въпросници с акцент върху гинекологична анамнеза (за жените) и оценка на либидото и еректилна функция (за мъже).

Хормонален анализ: извърши се в сертифицирана и централизирана лаборатория (Радиоимунологична лаборатория на УСБАЛЕ

„Акад. Иван Пенчев“). Кръвните проби бяха вземани чрез венепункция, сутрин, след 30 мин. покой с оглед избягване на стресово покачване на пролактинемията. При лицата от женски пол пробите се вземаха в ранна фоликулинова фаза (3-7^{ми} ден от менструалния цикъл) с цел точна интерпретация на серумните нива на половите хормони (ФСХ, ЛХ и Естрадиол).

Отделянето на серума се осъществяваше чрез центрофугиране на стайна температура. Пробите се съхраняваха замразени на - 80°C до момента на извършване на анализа. Определянето на серумния пролактин се извърши чрез имунорадиометричен метод (IRMA) двукратно: в отделения серум и в супернатанта след преципитация с полиетиленгликол (PEG 8000). Използван беше търговски кит „**Immunotech**“ (**Beckman-Coulter, France**) с **аналитична чувствителност:** 0,5 ng/ml и точност: intra-assay CV ≤ 2,8%; inter-assay CV ≤ 8%. Референтни граници: за пременопаузални жени: под 650 mIU/l; за мъже: под 350 mIU/l. Количеството на макропролактин за всяка проба се изчисли по следната формула:

Макропролактин % = (ПРА в серума – ПРА в супернатанта) x 100 / ПРА в серума

Резултатите от PEG преципитационния метод бяха представени като т.нар. „процент на възстановяване“ (recovery %) - процент от тоталния серумен пролактин, оставащ след преципитацията, отнесен към стойността на хормона преди третиране на серума. За макропролактинемия бяха приети случаите с процент на възстановяване под 40% (6,7,13,16). Определянето на половите хормони се извърши чрез радио-имунологичен метод (RIA) с търговски китове на **Demeditec Diagnostics GmbH (Germany)**; **аналитична чувствителност:** за LH ≤ 0,2 IU/l; за FSH ≤ 0,2 IU/l; за Testosterone ≤ 0,025 ng/ml; за E2 < 11 pg/ml; **Референтни граници:** LH жени фоликулинова фаза: 2,0 – 10,0 U/l; мъже: 2,0 – 8,0 U/l; FSH жени фоликулинова фаза: 1,0 – 10,0 U/l; мъже: 3,0 – 12,0 U/l; Testosterone жени: 0,3 –

3,5 pmol/l; мъже: 8,7 – 42,0 pmol/l ; E2 жени фоликулинова фаза: 90 – 550 pmol/l; мъже: 30 - 180 pmol/l .

Инструментални методи: Трансвагинално ултразвуково изследване на малък таз се извърши от опитен гинеколог при всички пациентки с пролактином, участващи в проучването. Наличието или липсата на овулация беше обективизирано чрез ултразвукова фоликулометрия в периода 10^{му} – 14^{му} ден от менструалния цикъл.

Статистически анализ: Получените данни бяха въведени, групирани и обработени в MS Excel 2003. За статистическата обработка на данните беше използван пакет SPSS ver.19. Приложиха се следните статистически методи: стандартни едномерни и двумерни честотни разпределения за неметричните параметри; средна аритметична, стандартно отклонение, стандартна грешка и обем на извадката (N) за метричните променливи; Пирсънов корелацио-

нен коефициент за описание на силата на стохастичната връзка между метричните параметри; Т-тест на Стюдънт за две несвързани извадки за проверка на хипотези относно равенство на популационните извадки. Статистическата значимост беше определена като $p \leq 0,05$.

Резултати

Двете основни групи бяха сравними по възраст ($35,03 \pm 8,36$ vs. $35,48 \pm 7,52$; $p=0,721$), индекс на телесна маса ($25,15 \pm 5,51$ vs. $24,61 \pm 4,210$; $p=0,483$) и с еднакво съотношение мъже/жени (1:3). Не се установи сигнификантна разлика в честотата на макропролактинемията при болните с пролактином (8/80) и здравите лица (4/80)($p=0,369$). Сред нормопролактинемичните пациенти, обаче, честотата на макропролактинемия беше сигнификантно по-висока (16,3%) както спрямо хиперпролактинемичните пациенти (2,73%) ($p=0,032$), така

Таблица 1. Основни показатели на изследваните групи

Table 1. Main parameters of the investigated groups

	А – пациенти с пролактином/ patients with prolactinomas (n=80)	В – здрави контроли/ healthy subjects (n=80)	P
Възраст (год.)/Age (years)	35,03 ± 8,36	35,48 ± 7,52	0,721
Пол, (ж/м)/ Sex (f/m)	60/20	60/20	1,000
ИТМ (кг/м²)/ BMI (kg/m²)	25,15 ± 5,51	24,61 ± 4,21	0,483
МПРА, (брой/общ брой); % MPRL (Number/Total number); %	8/80 (10%) NPRL – 7/43 (16,3%) HPRL– 1/37 (2,7%)	4/80 (5,0%)	$p^1=0,369$ $p^2=0,032$ $p^3=0,042$ $p^4=0,552$

МПРА (MPRL) – макропролактинемия/macroprolactinemia; НПРА (NPRL) – нормопролактинемия/normoprolactinemia; ХПРА (HPRL) – хиперпролактинемия/ hyperprolactinemia; p^1 – пациенти с пролактином спрямо здрави лица/prolactinoma patients vs. healthy subjects; p^2 – нормопролактинемични спрямо хиперпролактинемични пациенти/ normoprolactinemic vs. hyperprolactinemic patients; p^3 – нормопролактинемични пациенти спрямо здрави лица/normoprolactinemic patients vs. healthy subjects; p^4 – хиперпролактинемични пациенти спрямо здрави контроли; hyperprolactinemic patients vs. healthy controls

и спрямо здравите лица (5,0%) ($p=0,042$). (Табл.1)

На базата на анкетния метод беше определена честотата на клиничните симптоми на изява на пролактином при изследваните пациенти. Данните на жените и мъжете са представени отделно, съответно на фиг.1 и фиг. 2. Най-честият синдром при изследваните пациентки беше галакторея-олигоменорея (26,2%), последван от олигоменорея (18,0%) и галакторея-аменорея (14,6%). Галакторея като единствен симптом беше наблюдавана при 13,1% от пациентките. Аменорея се установи при 7 пациентки (11,5%), като при 6 от тях беше вторична и при 1 пациентка – първична. Упорито, неповлияващо се от аналгетици, главоболие съобщиха 4,92% от жените с пролактином. Зрителни нарушения по типа на частична или пълна битемпорална хемиянопсия имаше при същия процент пациентки (4,92%), а комбинацията от двата симптома присъстваше при 3,28%. Неспецифична симптоматика като колаптоидни прояви беше описала само 1 от анкетираните жени с пролактином.

Най-често наблюдаваният клиничен синдром при мъжете беше главоболие в комбинация със зрителни нарушения по типа на частична или пълна битемпорална хемиянопсия (30%). На второ място по честота беше намаленото либидо като единствен симптом (25%). Само зрителни нарушения се наблюдаваха при 15% от мъжете с пролактином. Закъснял пубертет имаше при 2 пациенти (10%) с гигантски инвазивни тумори, изявились в детско-юношеска възраст. Най-рядко наблюдавани бяха главоболие като единствен симптом (1 пациент), гинекомастия-галакторея синдром (1 пациент) и епилептични гърчове по типа grand mal при 1 пациент с голям макропролактином.

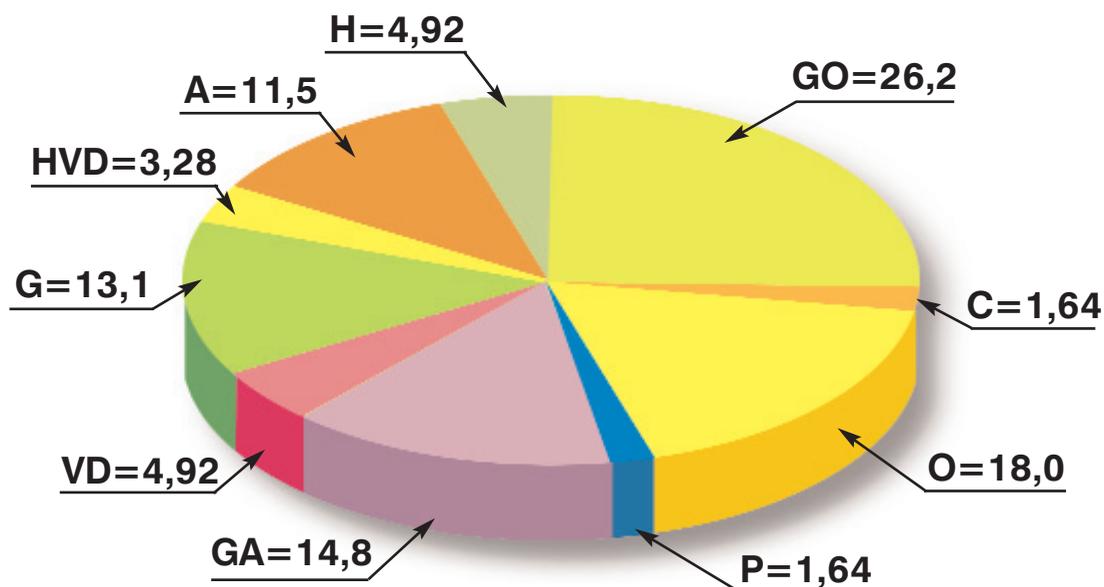
Петте пациентки с макропролактинемия са изявились клинична симптоматика, характерна за хиперпролактинемия. Галакторея-аменорея синдром беше наблюдаван при 4 от пациентките с нормализирани на фона на лечението пролактинови нива. Особено

внимание заслужава петата пациентка с макропролактинемия, при която изследването в насока пролактином е извършено по повод на вторична аменорея и инфертилитет. Установява се високостепенна хиперпролактинемия ($PRL=10\ 610\ mIU/l$), потвърдена при трикратно изследване на пролактина. Магнитнорезонансната томография с контрастно усилване на образа визуализира хипогенсна формация, съответна на макроаденом с максимален размер 21 мм с инвазия на левия кавернозен синус и обхващане на левия каротиден синус (фиг. 3). Размерите на формацията корелират с пролактиновите нива. След реципитация с PEG се установи, че хиперпролактинемията се дължи почти изцяло на присъствието на макропролактин ($Macro-PRL = 10\ 107\ mIU/l$; $recovery = 4,7\%$). Поради наличието на типична клинична симптоматика (вторична аменорея, инфертилитет) се започна лечение с допаминов агонист – Каберголин 2 табл. (1 mg) седмично. Пациентката беше проконтролирана след 1 година лечение – установи се сигнификантна редукция на тегло, нормализиране на серумните нива на пролактина и гонадотропините и възстановяване на редовен овуляторен цикъл (обективизиран чрез трансвагинална ултразвукова фоликулометрия) (табл. 2)

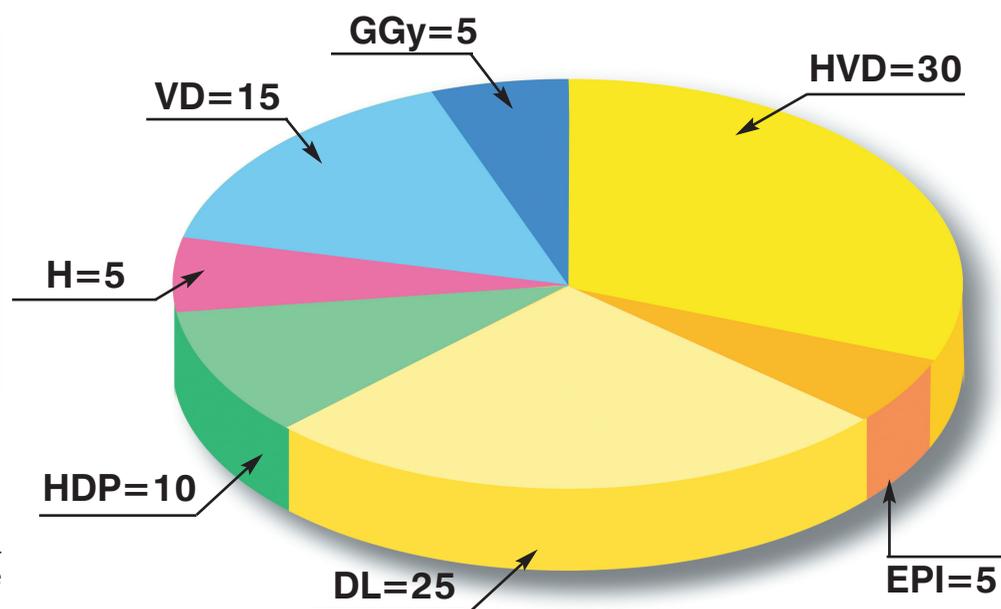
Макропролактинемия се установи при 3 мъже с макропролактини (максимален размер на тумора над 10 мм), изявились се клинично със симптоми от туморния растеж (главоболие и зрителни нарушения при 2 от тях и епилептични припадъци при третия пациент).

При изследваните здрави контроли макропролактинемия се установи при 4 лица: 1 жена с анамнеза за агалактия и 3 мъже без субективна и обективна симптоматика, чиито серумни нива на ЛХ, ФСХ и общ тестостерон не се различават от тези на останалите 17 здрави мъже.

Оценката на зависимостта между овариалната функция и основните изследвани показатели (пролактин и макропролактин)



Фигура 1. Клинични синдроми на изява на пролактином при жените.
Figure 1. Syndromes of clinical presentation in female patients with prolactinomas

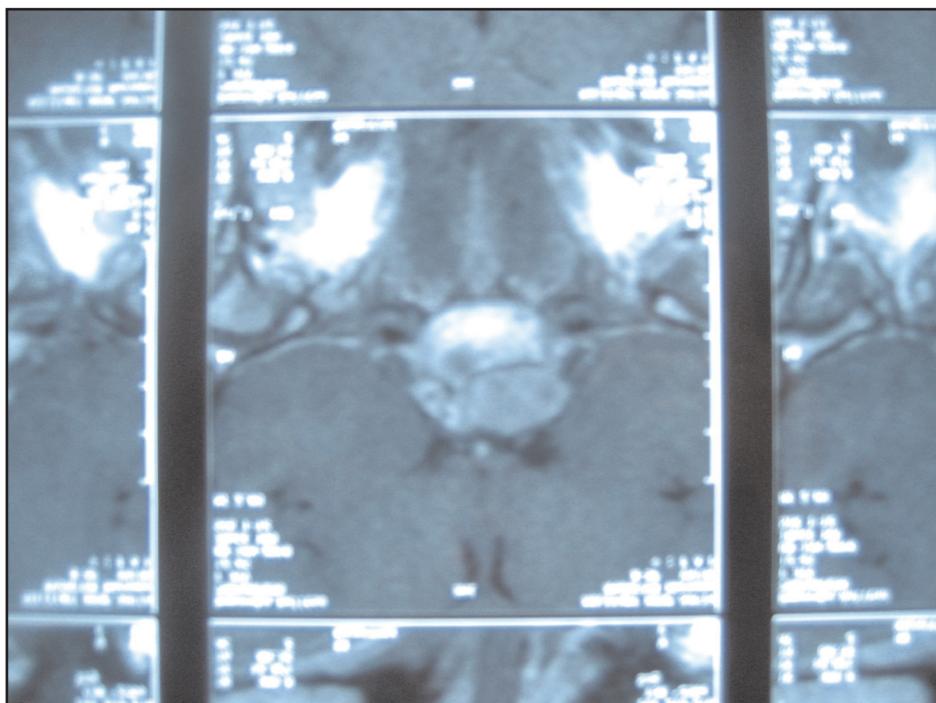


Фигура 2. Клинични синдроми на изява на пролактином при мъжете с пролактином.
Figure 2. Syndromes of clinical presentation in male patients with prolactinomas

се извърши върху 49 пациентки с пролактином и 51 здрави жени. Редуцираният брой се дължи на допълнителните изключващи критерии за тази част на проучването с цел да се оцeni „чистия“ ефект на пролактина и макропролактина върху овариалната функция. Пациентките с пролактином бяха разделени в 2 подгрупи: A1 –

пациентки с нормални пролактинови нива (лекувани) и A2 – пациентки с повишени пролактинови нива (нелекувани).

Въпреки наличната статистически значима разлика в серумните нива на пролактина ($2650,26 \pm 2134,76$ vs. $303,99 \pm 168,42$ vs. $397,67 \pm 175,03$; $p < 0,001$) и макропролактин ($1135,05 \pm 2018,07$ vs. $144,84$



Фигура 3. Магнитнорезонансна томография на хипофизата

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland

Таблица 2. Лабораторни и ултразвукови показатели на пациентката с екстремна макропролактинемия
Table 2. Laboratory and ultrasound parameters in the patient with extreme hyperprolactinemia

Дата Date	PRL	MPRL	Recovery %	LH	FSH	E ²	Ендометриум/ Endometrium	Яйчници Ovaries	Фоликулогенеза Folliculogenesis
м.01.10	10 610	10 107	4,7%	1,1	1,2	235	1-2 mm	23x14 mm 23x12 mm	Ановулация/ Anovulation
м.01.11	295	106	36 %	4,8	6,2	369	7 mm	23x17 mm 24x19 mm	1 доминантен фоликул (d=18 mm) в десен яйчник/ 1 dominant follicle in the right ovary

$\pm 79,85$ vs. $147,02 \pm 69,97$; $p < 0,001$) между пациентките с хиперпролактинемия от една страна и нормопролактинемичните пациентки и здравите жени от друга, не се установиха сигнификантни разлики в нивата на ЛХ, ФСХ и Естрадиол между трите

изследвани групи (табл. 3).

При оценката на репродуктивната функция субгрупите мъже не бяха анализирани поради 2 основни причини: малкия брой пациенти от мъжки пол, който е резултат на почти десетократно по-ниската често-

Таблица 3. Основни показатели на изследваните подгрупи жени
Table 3. Main parameters of the investigated female subgroups

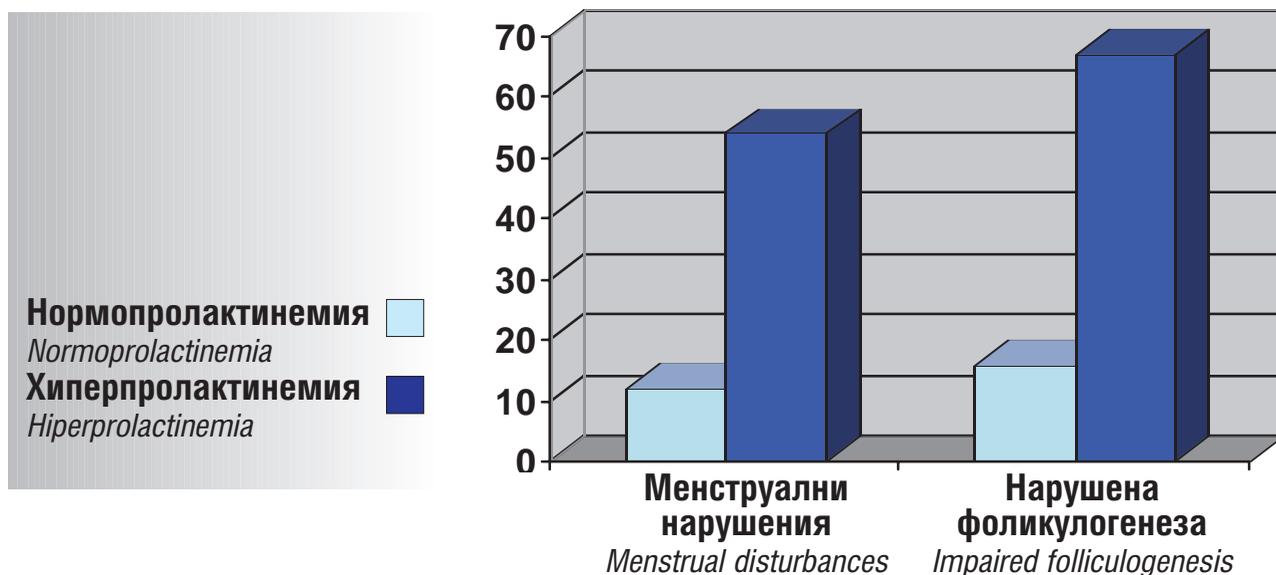
	Жени с пролактином (n=49) Female patients		Здравни жени (n=51) Healthy women	p1	p2
	Хиперпролактинемия Hyperprolactinemia (n=23)	Нормопролактинемия Normoprolactinemia (n=26)			
PRL (mIU/ml)	2650,26 ± 2134,76	303,99 ± 168,42	397,67 ± 175,03	<0,001	0,727
MPRL (mIU/ml)	1135,05 ± 2018,07	144,84 ± 79,85	147,02 ± 69,97	<0,001	0,993
LH (U/l)	5,01 ± 2,99	5,83 ± 4,25	5,84 ± 2,48	0,553	0,587
FSH (U/l)	5,53 ± 3,10	6,31 ± 3,26	7,18 ± 2,89	0,093	0,107
E2 (pmol/l)	327,82 ± 167,65	421,88 ± 266,29	336,67 ± 312,92	0,398	0,409

p¹ – пациентки с хиперпролактинемия спрямо нормопролактинемични пациентки и здрави лица/
female patients with hyperprolactinemia vs. normoprolactinemic female patients and healthy women
p² – пациентки с нормопролактинемия към здрави лица/
female normoprolactinemic patients vs. healthy women

та на пролактином сред мъжкия пол в сравнение с жените; наличието на други фактори, оказващи пряко влияние върху тестостероновите нива и репродуктивата функция, като хипогонадизъм (n=14; 70% от пациентите) и провеждано субституиращо лечение с тестостеронові препарати при 50% от пациентите.

От изследваните 49 пациентки 25 бяха с нормални пролактинови нива (на фона на лечение с допамин агонист) и 24 пациентки с хиперпролактинемия. Реговен менструален цикъл имаше при 33 жени с пролактином и менструални нарушения (олигоили аменорея) при 16 пациентки. Нарушени-

ята в менструалния цикъл и овариалната фоликулогенеза, обективизирана чрез УЗИ на малък таз, бяха над 4 пъти по-чести при хиперпролактинемичните в сравнение с нормопролактинемичните пациентки. Трябва да се подчертае, че 3 (12,5%) от пациентките с хиперпролактинемия и реговен менструален цикъл са с ановулация или забавена фоликулогенеза от УЗИ изследването на малък таз. В групата на нормопролактинемичните пациентки с реговен цикъл 2 жени са с нарушена или липсваща фоликулогенеза. При 1 жена с нормализирани пролактинови нива, но персистираща олигоменорея, се установява овулаторен цикъл.



Фигура 4. Менструални нарушения и нарушена фоликулогенеза при пациентките с пролактином
Figure 4. Menstrual disturbances and impaired folliculogenesis in female prolactinoma patients

Таблица 4. Корелация между нарушенията в менструалния цикъл и фоликулогенезата и нивата на общия, мономерния и високомолекулния пролактин (тест на Levene)

Table 4. Correlation between menstrual cycle and ovarian folliculogenesis disturbances and the levels of total, monomeric and high-molecular prolactin forms (Levene's test).

	Менструални нарушения/ Menstrual disturbances		Нарушения във фоликулогенезата/ Impaired folliculogenesis	
	F	Sig.	F	Sig.
PRL	10,430	0,002	10,947	0,002
MPRL	8,378	0,006	6,107	0,017
LPRL	9,695	0,003	17,739	0,000

PRL – общ серумен пролактин/ *total serum prolactin*

MPRL – високомолекулна форма (макропролактин)/ *high-molecular form (macroprolactin)*

LPRL – мономерна форма на пролактина /*monomeric prolactin*

Установи се високо сигнификантна зависимост на менструалните нарушения и на нарушенията във фоликулогенезата както от нивата на мономерния пролактин, така и от нивата на макропролактина като абсолютни стойности (табл. 4, табл. 5). Липсваше корелация между нивата на мономерната и високомолекулната

форма на пролактина (Пирсънова корелация; $p=0,161$).

Обсъждане

Използваните в рутинната лабораторната диагностика търговски китове регистрират не само мономерния пролактин, но реагират и с високомолекулните

Таблица 5. Корелация между нарушенията в менструалния цикъл и фоликулогенезата и нивата на общия, мономерния и високомолекулярния пролактин (Пирсънова корелация)

Table 5. Correlation between menstrual cycle and ovarial folliculogenesis disturbances and the levels of total, monomeric and high-molecular prolactin forms (Pearson correlation).

N=49		MC	US	PRL	MPRL
MD	Pearson Correlation		.750**	.503**	.366**
	Sig. (2-tailed)		p<0.001	p<0.001	p=0.010
IF	Pearson Correlation	.750**		.488**	.310*
	Sig. (2-tailed)	p<0,001		p<0,001	p=0.030
PRL	Pearson Correlation	.503**	.488**		.878**
	Sig. (2-tailed)	p<0,001	p<0.001		p<0.001
MPRL	Pearson Correlation	.366**	.310*	.878**	
	Sig. (2-tailed)	p=0,010	p=0,030	p<0,001	

** Корелацията се смята за сигнификантна при $p \leq 0,01$ / Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

* Корелацията се смята за сигнификантна при $p \leq 0,05$ / Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

MPRL – макропролактин/ macroprolactin

LPRL – мономерна форма на пролактина/ monomeric prolactin

MD – менструални нарушения/ menstrual disturbances

IF – нарушена фоликулогенеза/ impaired folliculogenesis

форми на хормона (13). Поради тази причина, в случай на хиперпролактинемия се налага допълнително изследване за диференциране на хиперпролактинемия, дължаща се на мономерната форма на хормона от макропролактинемия. **Гел-филтрационната хроматография (GFH)** се счита за референтен метод за определяне на макропролактин, но високата ѝ цена я прави неприложима в рутинната практика. **Преципитацията с полиетилен гликол (PEG)** е най-широко използваният метод, тъй като е евтин,

лесен за изпълнение и достатъчно информативен тест с добра възпроизводимост на резултатите (5,16,22).

С настоящето клинично проучване PEG-преципитационния тест се прилага за първи път в България като скринингов тест за макропролактинемия.

По литературни данни честотата на макропролактинемията сред хиперпролактинемичните лица варира в широки граници (9%-29%) при различните проучвания (6,7,11,17,19,21). В около 90% от публикаци-

ите по проблема изследвания контингент пациенти са жени в репродуктивна възраст. Относително малък е броят на клиничните проучвания върху мъже, погроставащи и деца с хиперпролактинемия (7,10,18). Оскъдни са и литературните данни относно честотата на макропролактинемия сред здравите лица. Най-голямото до момента проучване, върху 1330 здравни работници, определя тази честота на 3,68% (8).

Настоящото проучване дава информация относно честотата на макропролактинемия сред лица с доказан пролактинем. Единични са студиите, публикувани в литературата, третиращи този контингент пациенти, поради факта, че макропролактинемия обичайно се търси сред лицата с асимптоматична лекостепенна хиперпролактинемия и липса на находка от образното изследване на хипофизата (14,23). На базата на PEG-преципитационния тест установихме макропролактинемия при 10% от всички пациенти с пролактинем (лекувани и нелекувани) и 5% от изследваните здрави индивиди. Получените честоти кореспондират с литературните данни от най-голямото до момента обсервационно проучване (8). Не се установи сигнификантна разлика в честотата на макропролактинемията при новооткритите (хиперпролактинемични) болни с пролактинем (2,7%) и здравите лица (5%) ($p=0,552$). От друга страна, честотата на макропролактинемия сред нормопролактинемичните пациенти беше сигнификантно по-висока (16,3%) както спрямо новооткритите болни с пролактинем ($p=0,032$), така и спрямо здравите контроли ($p=0,042$). Могат да се допуснат 2 обяснения на този резултат:

1. фалшиво положителен резултат поради обръщане на съотношението между мономерната и високомолекулната форма на пролактин при лекуваните с допаминови агонисти пациентки, като се има предвид по-силния отговор на мономерния пролактин по отношение на инхибиторния допаминергичен контрол (8).

2. продължителното лечение с допамин

нов агонист като възможен фактор, благоприятстващ образуването на макропролактин (липсват проспективни проучвания в тази насока).

Пролактинемията при жените най-често се изявяват клинично с типичните за хиперпролактинемия симптоми, докато при мъжете на преден план са симптомите, обусловени от туморния растеж – разлика, обусловена от два независими фактора: 1. разликата в биологичното действие на пролактин при двата пола; 2. сигнификантно по-високата честота на макропролактинемията при мъжете в сравнение с жените.

При анализа на овариалната функция бяха изключени всички жени, при които са налице други фактори с потенциален ефект върху фоликулогенезата. Не установихме статистически значима разлика в серумните нива на LH, FSH и E2 между хипер- и нормопролактинемичните жени, което е в подкрепа на становището, че овариалната дисфункция в условията на хиперпролактинемия е резултат най-вече на нарушената пулсативна секреция на GnRH и респективно на гонадотропините, които нива са нормални или долно-гранични. Типичната констелация за хипогонадотропен хипогонадизъм се наблюдава основно при пациентите от мъжки пол, което е резултат на по-силния инхибиторен ефект поради сигнификантно по-високите пролактинови нива (по-големи и по-агресивни тумори при мъжете) а в някои случаи – на самата туморна експанзия. От друга страна, хипогонадотропният хипогонадизъм обикновено е с олигосимптоматична манифестация – намаленото либидо често е единствен специфичен симптом, а водещи в клиничната изява са симптомите, обусловени от туморния растеж поради факта, че над 60% от мъжете са с макроаденоми. Спермограмите на мъжете с пролактинем обичайно са нормални или с незначителни отклонения, тъй като, макар и понижени, тестостероновите концентрации са достатъчни за поддържане на интактна сперматогенеза.

Корелационният анализ установи сигнификантна зависимост между менструалните нарушения и нарушенията във фоликулогенезата, както от нивата на мономерната форма на пролактин, така и от нивата на макропролактин. Няма права корелация между нарушенията в менструалния цикъл от една страна и в овариалната фоликулогенеза от друга страна. Важни за клиничната практика са 2 резултата от нашето проучване в тази насока:

1. Нормализирането на менструалния цикъл и адекватна овариална фоликулогенеза на фона на терапията с допаминов агонист не винаги кореспондира с нормални пролактинови нива – част от пациентките възстановяват редовен цикъл и нормална фоликулогенеза преди трайното нормализиране на серумните пролактинови нива.

2. Възстановяването на овулацията може да предшества нормализирането на менструалния цикъл – т.е. пациентките трябва да бъдат информирани за тази възможност с цел навременно осигуряване на адекватна контрацепция в определени случаи.

Малкият брой на лицата с макропролактинемия не ни позволява да направим категорични изводи относно взаимовръзката между макропролактините нива и степента на клинична изява. При тримата мъже с пролактином и наличие на макропролактинемия клиничната симптоматика е обусловена от туморния обем и е неспецифична (главоболие и зрителни нарушения; епилептични припадъци). Въпреки че описаните симптоми не са характерни за хиперпролактинемия, те са типични за пациентите от мъжки пол с пролактином.

Петте пациентки с пролактином, при които се доказва макропролактинемия, са изяви типична за хиперпролактинемия клинична симптоматика. Четири от пациентките са нормопролактинемични на фона на терапия с допаминов агонист и характерът на макропролактинемията (първична или вторична, в резултат на лечението) е неясен. При петата пациентка, обаче, макропролактинемията е безспорна, клиничната изява е с типична за хиперпролактине-

мия симптоматика, която напълно изчезва след нормализиране на пролактините нива на фона на терапия с каберголин. Въпреки че, по литературни данни, по-голямата част от лицата с макропролактинемия се изявяват олигосимптоматично, въпросът за биологичната активност на макропролактин остава открит. По-стари студии показваха, че макропролактин, състоящ се от PRL-IgG комплекси, притежава пълна биологична активност *in vitro*. Олигосимптоматичното протичане се отгава на намалена биоактивност *in vivo*, за която се предполага, че е следствие на намалена биоаналитичност в резултат на затруднено преминаване на високомолекулните комплекси през съдовия ендотел. От друга страна, в последните години се натрупа достатъчно съобщения в литературата за голямо припокриване на типичните за хиперпролактинемия симптоми и липса на сигнификантна разлика в клиничната изява между лицата с хиперпролактинемия, дължаща се на мономерната форма на пролактин и тези с макропролактинемия (1,9,20,23). Още един аргумент в полза на наличието на биологична активност на макропролактин са данните от едно ново проучване, което установява сигнификантно повишена експресия на P-селектин и увеличена тромبوцитна агрегация респективно, както при пациентите с истинска хиперпролактинемия, така и при тези с макропролактинемия, сравнени със здрави контроли (2).

Образуването на макропролактин се приема от повечето автори като пост-секреторен ефект. След стимулация или потискане на хипофизните лакотрофи съответно с допаминови агонисти или антагонисти, нарастването или намалението на серумния мономерен пролактин е последвано от бавни, но подобни промени в нивата на макропролактин (16). Това води до заключението, че макропролактинът се образува и остава в кръвоносните съдове. От друга страна, по литературни данни, хипофизни аденони се откриват при около 20% от пациентите с макропро-

лактинемия (5). Със съвременните методи на диагностика (MRI с контраст) едно ново проучване показва 44% патологични хипофизни находки при този контингент пациенти (1). Възможни са 2 интерпретации: едновременно наличие на хипофизен аденон и макропролактинемия или синтез на макропролактин от самия хипофизен тумор. Публикуваните литературни данни са противоречиви. Leslie и сътр. установяват нормална хроматографска характеристика (преобладаване на мономерния пролактин) на препарати от хипофизарни аденоми от пациенти с макропролактинемия – аргумент в полза на периферния механизъм на образуване на макропролактин (11). Ohnami и сътр. показват сигнификантно по-високи концентрации на big big PRL (38%) в екстракти от пролактиномна тъкан в сравнение с екстракт от нормална хипофизна тъкан (6%) (15). В полза на тезата за туморния произход на макропролактин са данните на Moupieг и сътр., които установяват макропролактинемия при 38% от изследваните от тях пролактиноми и атипични депозити от имунореактивни PRL агрегати в туморните клетки на част от тези пролактиноми (14). Възможни са и двете хипотези. Може да се допусне, че при пациентите с олигосимптоматична изява е налице едновременно присъствие на хипофизен аденон (почесто хормоннесекретиращ) и макропролактинемия. В случаите с типична за хиперпролактинемия симптоматика вероятно се касае за пролактин с ко-продукция на мономерна и високомолекулна форма на пролактин. Нашият случай с екстремна хиперпролактинемия, дължаща се на макропролактинемия, типична клинична презентация и наличие на макроаденон е в подкрепа на тезата, че в някои макар и редки случаи, високомолекулната форма на пролактин изявява нормална биологична активност. Нормализирането на менструалния цикъл и възстановяването на овулацията след лечение е силен аргумент в полза на тази хипотеза. Намалването на нивата не само

на мономерната форма на пролактин, но и на макропролактин на фона на лечението с допаминов агонист подсказват туморен (не периферен) произход на макропролактин в този конкретен случай. Необходимо са по-големи извадки, върху които да се изследват тези хипотези, но предимно консервативното лечение на тези тумори обясняват малкия брой на пробите в изследваните серии с екстракция върху туморна тъкан.

Най-важният въпрос, свързан с макропролактинемията, е какво да бъде победенето при тези пациенти. В най-голямото проспективно проучване на Wallace и сътр. 10-годишното проследяване на 51 пациентки с доказана макропролактинемия и нормални нива на мономерния пролактин, не се наблюдава прогресия в клиничната симптоматика и пролактиновите нива, въпреки липсата на лечение (24). От друга страна, в последните години в литературата се появила достатъчно съобщения за типична клинична изява при пациенти с макропролактинемия. Въпреки малкия брой пациенти, данните от нашето проучване са в подкрепа на хипотезата, че малък процент от пролактиномите, освен мономерна форма на пролактин, могат да синтезират и високомолекулната форма и изявяват типична за хиперпролактинемия симптоматика.

Според съвременните препоръки, лечение с допаминови агонисти се извършва само при пациенти със симптоматични пролактиноми (4,12). В светлината на тези препоръки, припокриването на клиничната симптоматиката при истинска хиперпролактинемия и макропролактинемия не създава сериозен проблем. Подобно на истинската хиперпролактинемия, при пациентите с макропролактинемия подходът трябва да бъде индивидуализиран когато се взема решение за започване на лечение. При асимптоматични пациенти подобно лечение не се налага. В определени случаи, при налична клинична симптоматика, е показана терапия с допаминови агонисти.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Alfonso A, K Rienets, R Vigersky.** Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2006;12(3):275-80.
2. **Anaforoglu I, M Ertorer, I Kozanoglu, B Unal, F Haydardedeoglu, O Bakiner, E Bozkirli, N Tutuncu, N Demirag.** Macroprolactinemia, like hyperprolactinemia, may promote platelet activation. *Endocrine.* 2010;37(2):294-300.
3. **Can M, Guven B, Atmaca H, Ac?kgoz S, Mungan G.** Clinical characterization of patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011; 27(5):173-6.
4. **Casanueva F, M Molitch, J Schlechte, R Abs, V Bonert, M Bronstein, T Brue, P Cappabianca, A Colao, R Fahlbusch, H Fideleff, M Hadani, P Kelly, D Kleinberg, E Laws, J Marek, M Scanlon, L Sobrinho, J Wass, A Giustina.** Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(2):265-73.
5. **Donadio F, A Barbieri, R. Angioni, G. Mantovani, P. Beck-Peccoz, A. Spada,** AG Lania 2007 Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 37:552–557
6. **Gibney J., T. P. Smith and T. J. McKenna.,** The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. *JCEM;* 2005; 90:7: 3927-3932
7. **Hattori N.** Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. New Research on Auto-antibodies. In: CT Petrelli (Ed.), Chapter I. *Nova Science Publishers Inc., New York,* 2008, pp 13-60
8. **Hattori N, T Ishihara, Y Saiki.** Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 5:702-8.
9. **Lakatos G, N Szücs, Z Kender, S Czirják, K Rácz.** Macroprolactinemia associated with pituitary macroadenoma: treatment with quinagolide. *Orv Hetil.* 2010;27;151(26):1072-5.
10. **Leite V, H Cosby, L Sobrinho, M Fresnoza, M Santos, H Friesen.** Characterisation of big-big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 365-372.
11. **Leslie H, CH Courtney, PM Bell et al.** Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *JCEM* 2001; 86: 2743-2746
12. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM.* 2011;96(2):273-88.
13. **McCudden CR, JL Sharpless, DG Grenache.** Comparison of multiple methods for identification of hyperprolactinemia in the presence of macroprolactin. *Clin Chim Acta.* 2010;411(3-4):155-60.
14. **Mounier C, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R, Estour B.** Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Hum Reprod.* 2003;18(4):853-7.
15. **Ohnami S, Eto S, Ohnami S, Soejima T, Nakata H.** Characterization of „big big prolactin“ in serum and tumor extract in patients with PRL-secreting tumor. *Endocrinol Jpn.* 1987; 34(3):325-34.
16. **Olukoga AO, JW Kane.** Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-126 .
17. **Sanchez-Eixeres MR, M Mauri, R Alfayate et al.** Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys 2010. *Horm Res;* 2001:56: 87-92.
18. **Sapin R, F Gasser, D Grucker.** Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002; 316: 33-41.
19. **Suliman AM, TP Smith, J Gibney, TJ McKenna.** Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49:1504-1509 .
20. **Theunissen C, J De Schepper, J Schiettecatte, P Verdoord, E Hooghe-Peeters, B Velkeniers.** Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition. *Acta Clin Belg.* 2005;60(4):190-7.

21. **Vallette-Kasic S, I Morange-Ramos, A Selim et al.** Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 581-588.

22. **Vieira J, T Tachibana, L Obara, R Maciel.** Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998; 44: 1758-1759

23. **Vilar L, L Naves, M Freitas, M Lima, V Canadas et al.** Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol* 2007;32(2):79-86.

24. **Wallace IR, N Satti, CH Courtney, H Leslie, PM Bell, SJ Hunter, DR McCance, B Sheridan, AB Atkinson.** Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *JCEM*. 2010; 95(7):3268-71.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова
Клиничен Център по Ендокринология
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, ул. Здраве №2
1431 София, България
e-mail: atanaskae@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Atanaska Elenkova, M.D.
Clinical Centre of Endocrinology, USHATE
„Acad. Ivan Penchev“, 2 Zdrave Str.
1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: atanaskae@yahoo.com

Конгреси – 2012 година

Congress

- ▶ World Congress on Debatus and Consensus in Bone, Muscles and Joint Diseases – **19-22. 01. 2012** – *Barcelona*
- ▶ International Conference on Heart and Brain – **1-3. 03. 2012** – *Paris*
- ▶ ECCEO – **21-24. 03. 2012** – *Bordeaux*
- ▶ ECE – **05-09. 05. 2012** – *Florence*
- ▶ ADA – **8-12. 06. 2012** – *Philadelphia*
- ▶ ENDO – **23-26. 06. 2012** – *Houston, USA*
- ▶ ETA – **8-12. 09. 2012** – *Pisa*
- ▶ ATA – **19-23. 09. 2012** – *Quebec City, Canada*
- ▶ EASD – **1-5. 10. 2012** – *Berlin*

Моделиране на дългосрочните резултати от подобряването на лечението на захарен диабет тип 2 в България

Михаил Боянов¹, Васил Вълков², Оле Хенриксен³, Генка Петрова⁴

¹Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

²Ново Нордиск Фарма ЕАД, България

³Ново Нордиск А/С, Дания

⁴Катедра по организация и икономика, Фармацевтичен факултет, МУ, София

Modeling the Impact of Enhanced Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Bulgaria

Mihail Boyanov¹, Vasil Valov², Ole Henriksen³, Genka Petrova⁴

¹Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovska, Medical University Sofia, Bulgaria

²Novo Nordisk Pharma EAD, Bulgaria

³Novo Nordisk A/S, Denmark

⁴Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy at the Medical University, Sofia, Bulgaria

Резюме

Цел на настоящето проучване е да се моделират и оценят дългосрочните медицински и икономически ползи при подобряване на лечението на захарен диабет тип 2 в България, като очаквана продължителност на живота, поява и развитие на усложнения и разходите за лечение. Приложен е изчерпателно описания и валидиран диабетен модел CORE, като са симулирани три сценария на метаболитен контрол при хипотетичен български диабетик на възраст 55 години. Настоящото състояние на метаболитен контрол на диабета е сравнено с два алтернативни сценария.

Abstract

The objective of this study was to model and evaluate the consequences of an enhanced treatment of type 2 diabetes mellitus on cost, life expectancy and development of complications in the Bulgarian health care system. The extensively published and validated CORE Diabetes Model was used to perform lifetime simulations for the representative diabetic patient in Bulgaria diagnosed at 55 years. The analysis compared two alternative treatment scenarios with the current standards of care. In the first alternative scenario the model examined the human and economic costs of a 10% reduction in the risk factors for developing diabetes related complica-

Първият разглежда човешката и финансова цена на намаляването с 10% на рисковите фактори при захарен диабет тип 2, а вторият моделира резултатите при достигане и поддържане на целите на метаболитен контрол, формулирани от Американската диабетна асоциация. Разходите за лечение и за усложнения на диабета са изчислени въз основа на официално публикувани данни за цени на лекарствата, на хоспитализациите, както и на експертна оценка (1 бълг. лев = 0,51 евро). Постигането на целите на метаболитния контрол отлага с до 4 години изявата на по-леките усложнения и с от 3 до 4 години – на тежките усложнения на диабета. Очакваната продължителност на живот нараства с 3 години. Общите разходи за отделен пациент намаляват от 2483 до 2908 български лева.

Подобреното лечение на захарния диабет отлага появата на усложнения и намалява неблагоприятното влияние на диабета върху качеството и очакваната продължителност на живот, и намалява в дългосрочен план общите разходи, свързани с диабета, заплащани от системата на здравеопазване в България.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, фармакоикономика, разходи, инвестиционна стратегия, CORE диабетен модел

През последните десетилетия захарният диабет се превръща в световна епидемия и излиза на преден план като водещо социално значимо заболяване. Ако през 60-те години на XX век академик проф. д-р Иван Пенчев прави допускането за честота на захарния диабет в България от приблизително 0,2%, то тя е нараснала на 1,96% в началото на 90^{те} години на мина-

tions. In the second scenario consequences of treating to targets set in American Diabetes Association (ADA) guidelines were simulated. The costs of treatment and complications were based on officially published sources for medicine prices, for hospital charges and verified by an expert opinion survey (1 BGN = 0,51 EUR). Treatment to targets postpones minor complications by up to 4 years, delays major complications by 3 to 4 years and extends life expectancy from diagnosis by 3 years compared with the baseline scenario. The total cost over remaining life expectancy from the diagnosis dropped from 2 483 BGN to 2 908 BGN per person.

In conclusion, the enhanced treatment leads to avoidance or delay of the complications of diabetes. This significantly reduces the impact, that diabetes can have on the patients' quality of life, life expectancy and cost of diabetes treatment in Bulgarian health care system settings.

KEY WORDS: diabetes mellitus, pharmacoeconomics, costs, investment strategy, CORE diabetes model

лия век, а днес е достигнала 6-9% (1,9). В резултат, близо 23% от разходите за лекарства и медицински изделия на НЗОК през 2009 г. са вложени за лечение на диабета (8). Мащабно европейско проучване на общите разходи, свързани с лечението на диабета показва, че най-голямата част от тях се дължат на лечението на усложненията (55%), докато разходите за лекарства

са значително по-малки (11). Все по основателен и належащ става въпросът дали е възможно едновременно да се постигне по-добро здраве и качество на живот за хората със захарен диабет и да се подобри контрола на общите разходи.

Големите проучвания в областта на захарния диабет от типа на DCCT и UKPDS доказва ползите от активното лечение на хипергликемията основно по отношение на микросъдовите, както и на макросъдовите усложнения. Проучването STENO-2 потвърди ползата от многофакторния подход към различните изяви на метаболитния синдром (захарен диабет, артериална хипертония и дислипидемия) (6). В големите съвременни проучвания като ACCORD и ADVANCE се изследва и индивидуалния принос на добрия контрол на отделните рискови фактори към понижаването на заболяемостта и смъртността (7,14). Всички тези проучвания предоставят данни, които позволяват формулирането на хипотеза за „метаболитната памет“ и за смисъла на добрия метаболитен контрол непосредствено след откриването на захарния диабет, а не на фона на вече напреднали усложнения (5).

От етични съображения не е възможно в реални условия да се прилагат две различни терапевтични стратегии, ако за едната е известно, че е ефективна в по-малка степен и може да увреди здравето на пациентите. В клиничните и обсервационни проучвания поради сравнително краткото време за наблюдение се отчитат междинни терапевтични резултати, но не може да се проследят промените в продължителността на живота и развитието на някои от усложнения. Затова с цел оценка на различни интервенции върху прогресията на захарния диабет все по-широко се използва математическото моделиране със специални модели, разработени въз основа на данните от големи клинични проучвания. Такива модели за определяне на сърдечно-съдовия риск са например UKPDS Risk Engine и Framingham Cardiac Risk Score (3,17).

Моделът CORE е разработен специално за нуждите на комплексната оценка на риска от настъпване на усложнения при различни стратегии на лечение на захарния диабет тип 1 и тип 2 (13, 10). Сравнение на двама хипотетични диабетици във Великобритания показва, че навременното диагностициране на диабета, последвано от ранен и стриктен контрол може да отложи с 5 години появата на диабетните усложнения и с 3 години края на живота (4).

Цел на настоящото проучване бе да се моделират и оценят дългосрочните медицински и икономически ползи от подобреното лечение на захарен диабет тип 2 в България, като очаквана продължителност на живота, развитие на усложнения и разходи за лечението им.

Гледната точка на проучването е тази на финансиращата институция, а времеви хоризонт е човешкият живот.

Материал и методи

При задаването на изходни данни на модела CORE са ползвани резултати от различни източници. Изходният сценарий симулира очакваната продължителност на живот и развитието на усложнения при хипотетичен български диабетик, получаващ стандартни антидиабетни грижи. За средна възраст се прие 55 години, а за средна давност на захарния диабет – 6 години. Средните изходни клинични рискови фактори са:

Гликиран HbA_{1c}=8,4% (15)

Систолично артериално налягане = 142,2 mm Hg (18)

Общ серумен холестерол (T-Chol) – 5,76 mmol/l (228,1 mg/dl) (*Diabetes education program in Bulgaria 1997-1999*)

HDL-холестерол – 1,3 mmol/l (50,4 mg/dl) (*Diabetes education program in Bulgaria 1997-1999*)

LDL-холестерол – 3,64 mmol/l (140,1 mg/dl) (*Diabetes education program in Bulgaria 1997-1999*)

Серумни триглицериди – 2,13 mmol/l (188,0 mg/dl) (*Diabetes education program in Bulgaria 1997-1999*).

Моделът оценява развитието на дългосрочните резултати от лечението на диабета (очаквана продължителност на живота, развитие на усложнения и разходи за лечението им) до края на живота на хипотетичен диабетик в два възможни терапевтични сценария:

1. Понижение с 10% на изброените рискови фактори за развитие на диабетни усложнения;

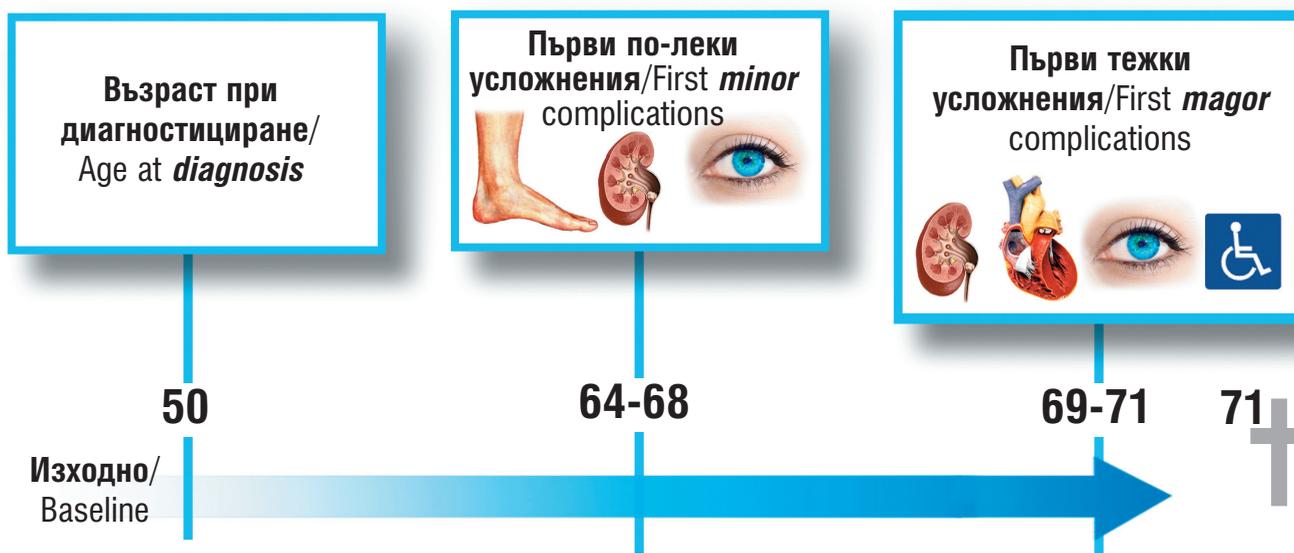
2. Постигане на прицелните цели на метаболитен контрол, формулирани от Американската диабетна асоциация, ADA, 2011 (2).

Разходите за прилаганото антидиабетно лечение и за лечение на усложненията са изчислени въз основа на официално публикувани данни за цени на лекарствата (www.mh.government.bg), за болнични разходи (www.nhif.bg) и са верифицирани от квалифицирани национални експерти. Един български лев (BGN) е приравнен на 0,51 евро (EUR). Дозите на лекарствата са съобразени с дозите, използвани в съответни-

те рамена на UKPDS и с Кратките характеристики на продуктите. Терапевтичното поведение е съгласно съществуващата клинична практика и методичните указания за конкретното здравно състояние. Разходите са разделени на три големи групи: за лекарства и медицински грижи за лечение на диабета, за лекарства и медицински грижи за диагноза и профилактика на усложненията (сърдечно съдови, очни, скрининг за очни усложнения и диабетно стъпало и др.), и разходи за настъпилите вече усложнения. Дългосрочните разходи са дисконтирани (намалени) с 5%.

Резултати

Фигура 1 показва базовия сценарий на очакваната според модела CORE поява на по-леките (начална ретинопатия, невропатия, микроалбуминурия) и тежките диабетни усложнения (тежка загуба на зрението, ампутация, миокарден инфаркт и зстойна сърдечна недостатъчност, тежка бъбречна недостатъчност), както и очакваната продължителност на живот на така подобрения средностатистически български диабетик на възраст 55 години.



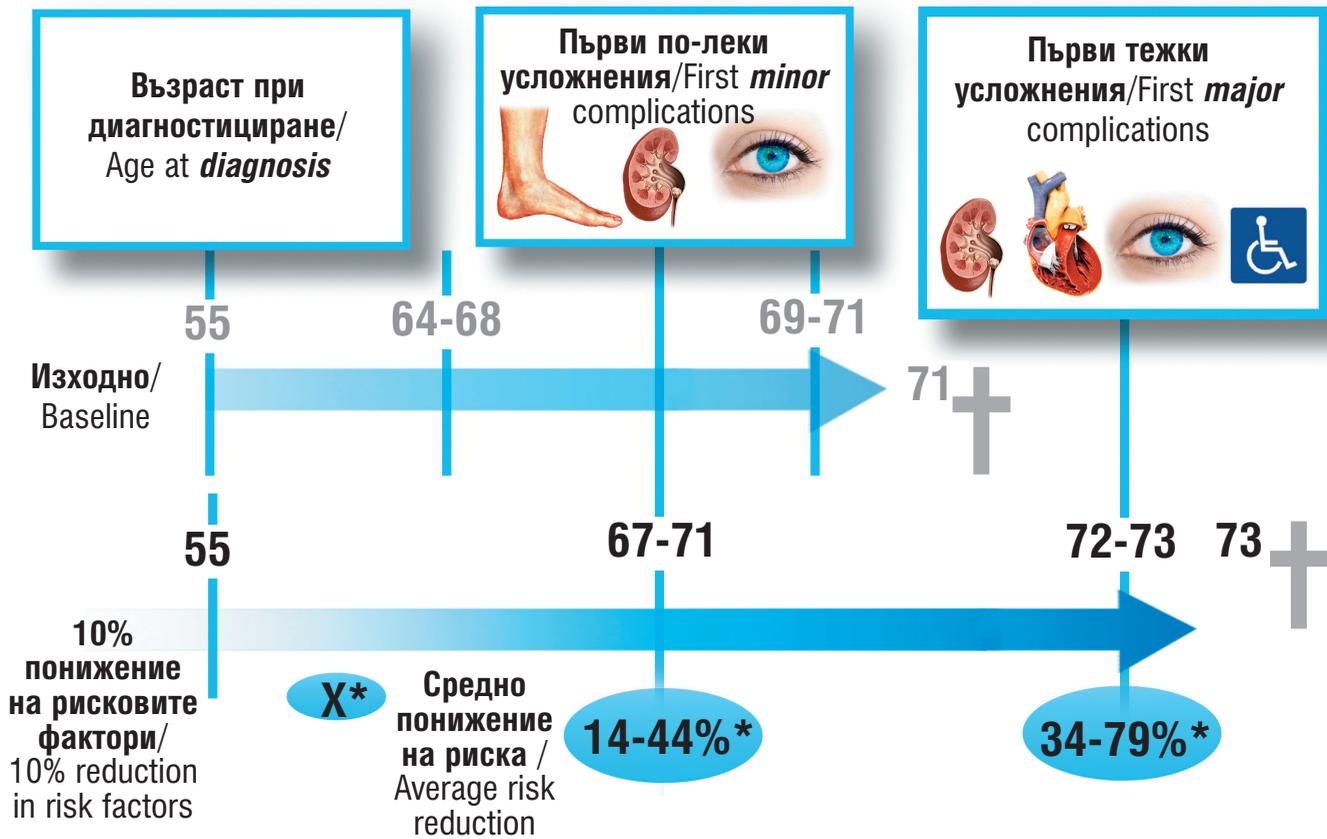
Фигура 1. Поява на първите по-леки и тежките диабетни усложнения, както и очакваната продължителност на живот на средностатистически български диабетик на възраст 55 години – изходна ситуация (стандартно лечение)

Figure 1. First minor and major complications and life expectancy of the representative Bulgarian type 2 diabetes patient aged 55 years – baseline (current standard of care)

Фигура 2 показва очакваната според модела CORE поява на първите по-леки и тежките диабетни усложнения, както и очакваната продължителност на живот при първия интервенционен сценарий с постигане на 10%¹⁰ понижение на рисковите фактори. Този сценарий изисква поддържане на гликирани хемоглобин до 7,56%, T-Chol до 5,18 mmol/l (205,29 mg/dl), LDL до 3.28 mmol/l (126,09 mg/dl), систолно АН до 127,98 mmHg, Trig. до 1,92 mmol/l (169,2 mg/dl).

Фигура 2. Поява на първите по-леки и тежките диабетни усложнения, както и очакваната продължителност на живот при постигане на 10%-но понижение на рисковите фактори

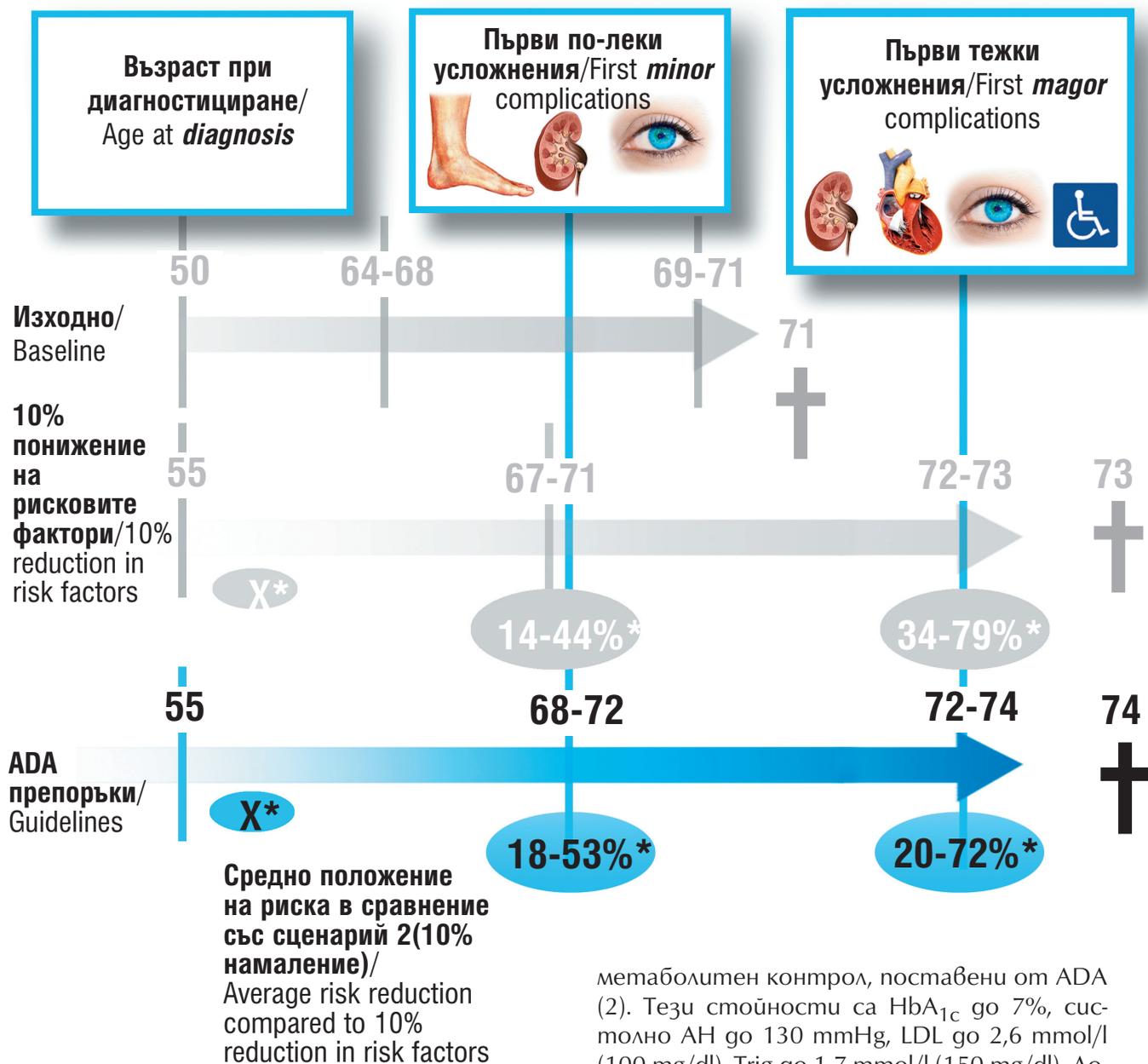
Figure 2. First minor and major complications and life expectancy if reaching a 10% reduction of the risk factors by the type 2 diabetes patient aged 55 years



Десет процентната редукция на рисковите фактори отлага появата на диабетни усложнения средно с 3 години и удължава живота средно с 2 години. По-късната поява на усложненията води и до подобрене на качество на живот.

При направените детайлни изчисления се оказва, че ако при изходния случай на средностатистически български диабетик рискът да се развие диабетна ретинопатия

се 28,1%, то 10%¹⁰ намаляване на рисковите фактори понижава този процент на 16,0%. Така рискът за загуба на зрение намалява от 8,7% на 5,8%. По сходен начин рискът да се развие терминална бъбречна недостатъчност намалява от 2,0% на 0,5%. Фигура 3 показва дългосрочните резултати при втория симулиран сценарий, при който българският диабетик е постигнал и поддържа прицелните стойности за

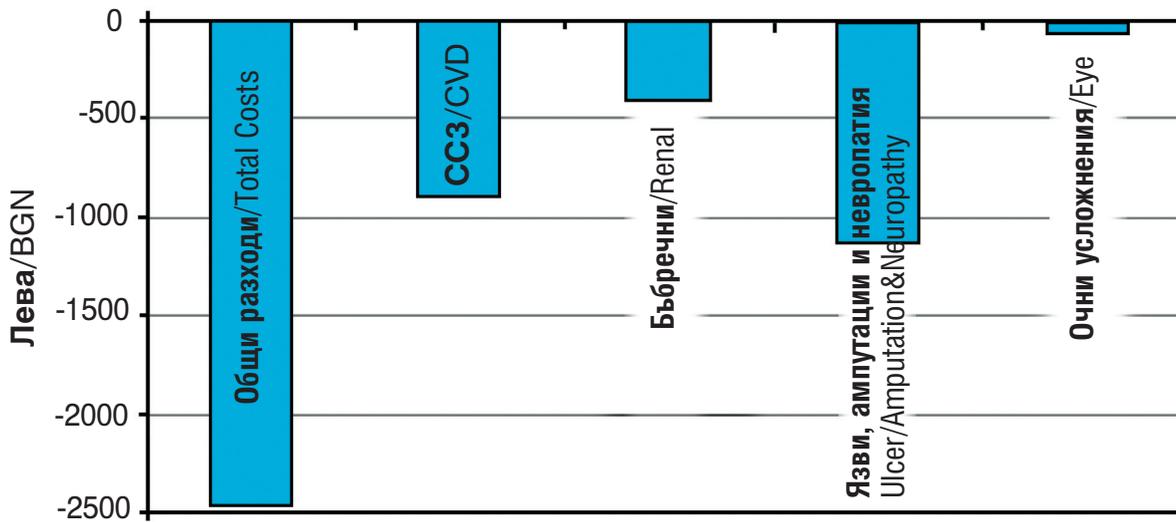


Фигура 3. Поява на първите по-леки и тежките диабетни усложнения, както и очакваната продължителност на живот при постигане и поддържане на целите на метаболитен контрол, зададени от Американската диабетна асоциация. Показано е сравнение и с 10%-ното понижение на рисковите фактори

Figure 3. First minor and major complications and life expectancy if reaching the treatment goals set by the American Diabetes Association. The comparison with a 10% reduction of the risk factors is also shown

метаболитен контрол, поставени от ADA (2). Тези стойности са HbA_{1c} до 7%, систолно АН до 130 mmHg, LDL до 2,6 mmol/l (100 mg/dl), Trig до 1,7 mmol/l (150 mg/dl). Допълнително е сравнен и сценария за 10%-но намаление на рисковите фактори.

Продължителността на живот според третия сценарий не надхвърля значително тази при 10%-ното ограничение на рисковите фактори, но се понижава относителния риск от поява на усложнения, което подобрява качеството на живот. Така например рискът от диабетна ретинопатия намалява допълнително от 16,0% (при 10%-на редукция) на 13,3% (ADA guideline), загубата на зрение – от 5,8% на 4,9%,



Фигура 4. Очаквано намаление на разходите от подобрено лечение на диабета при 10%-ното намаляване на рисковите фактори

Figure 4. Expected cost savings due to enhanced treatment – 10 % risk factor reduction

а терминалната бъбречна недостатъчност – от 0,5% на 0,2% (налице е понижение на риска от 61%).

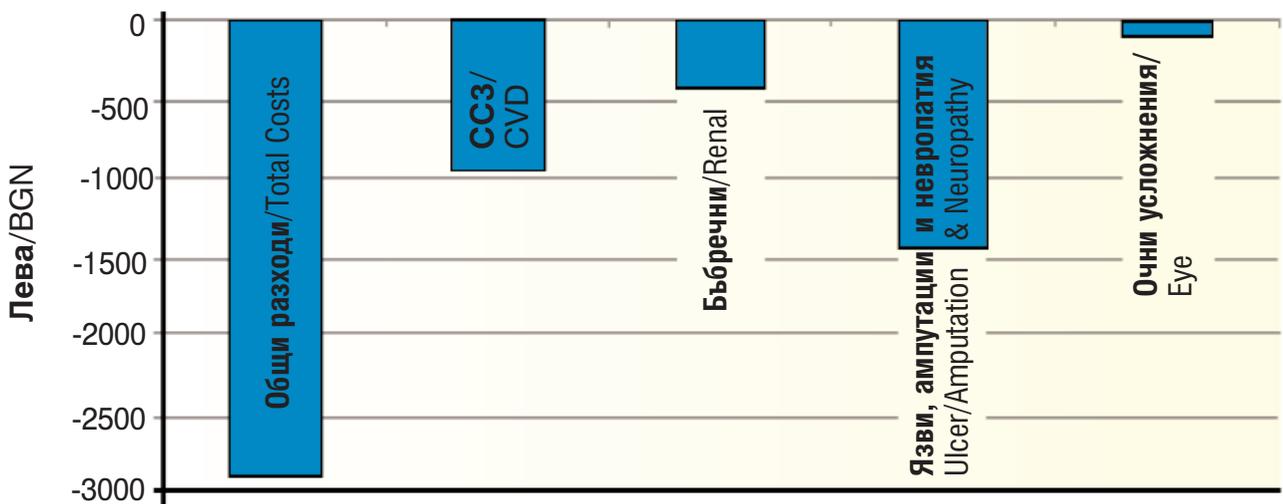
Подобрено лечение на диабета и отлагането на появата на усложненията при 10%-ното ограничаване на рисковите фактори довежда до намаление на разходите за лечение на усложненията (Фигура 4) независимо от повишената очаквана продължителност на живота. Общите спестявания възлизат на 2 483 лева, като най-значителни са намаленията на разходите от избегнатите бъбречни усложнения. Така например една избегната година на хронична диализа спестява 22 810 лева.

Фигура 5 показва съответните намаления на разходите при поддържане на метаболитния контрол в рамките на целите, поставени от ADA. Общо спрямо стандартното лечение разходите намаляват с 2 908 лева на пациент независимо от повишената очаквана продължителност на живота. Особено голяма е разликата по отношение на язвите и ампутациите, което позволява допълнително намаление от 326 лева на пациент.

Обсъждане

Диабетният модел CORE симулира прогресията на захарен диабет тип 2 на

базата на клиничните и епидемиологични данни от проучването UKPDS (12,13). Симулацията в изданието на Diabetes Barometer (2007) обхваща хипотетична диабетна популация от UKPDS на средна възраст 52 год., като се представят два примера – на пациент, който поддържа средно ниво на гликиран хемоглобин A_{1c} 9,2% след случайното му откриване; и втори пациент, при който диабетът е открит посредством насочен скрининг и гликираният му хемоглобин A_{1c} е средно 7,0% (4). Този пример показва, че посредством ранното диагностициране и активното интензифицирано лечение на захарния диабет може да се спечелят 5-6 години без всякакви усложнения и да се отложат с поне 3 години тежките усложнения. С толкова нараства и очакваната продължителност на живота. Изводът е, че активният и комплексен подход осигурява на диабетика допълнителни години живот – и то свободни от всякакви усложнения. При интензивен подход годишните разходи за лекарства могат да нарастнат, но в дългосрочен план общите разходи на здравната система за лечение на настъпилите усложнения ще намаляват независимо от повишената очаквана продължителност на живота. Това ще доведе до намаляване на общите разходи в много по-



Фигура 5. Очаквано намаление на разходите от подобреното лечение на диабета при спазване целите на ADA за метаболитен контрол

Figure 5. Expected cost savings – ADA guidelines for metabolic control are implemented

голяма степен, отколкото е повишението на разходите за прилаганите лекарства.

Логично е, че така представяните в литературата данни не могат да се пренесат механично върху пациенти със захарен диабет тип 2 от различни гържави. Настоящият анализ предоставя обосновани данни за нашата клинична практика. Резултатите показват, че поддържането на добър метаболитен контрол според препоръките на ADA може да отложи изявата на малките усложнения на диабета средно с 4 години, на големите – с 3 до 4 години и да увеличи очакваната продължителност на живот средно с 3 години (25 %). Така ще бъдат спестени допълнителни средства – общо 2483 до 2908 лева на пациент със захарен диабет. С други думи, инвестираните разходи за по-добро лечение днес се отплащат с понижени общи разходи утре.

Този изключително важен въпрос се поставя на разглеждане и в съвременен метаанализ, обобщаващ данните от 23 публикации за ползата от интензифицирано лечение на диабета във фармако-икономически план (16). В него се стига до извода, че в рамките на Великобритания лечението на диабета до постигане на целите

(treat-to-target) е по-изгодно от конвенционалното поведение. При това, с въвеждането на нови и конкуриращи се медикаменти, се дава възможност за подобряване на фармако-икономическите показатели.

Нашето проучване поставя за дискусия важния въпрос защо този подход (лечение до постигане на целите на добър метаболитен контрол) не се прилага последователно от българските здравни власти? Като най-вероятни могат да се обсъдят две възможности:

- първо, никоя наша здравна администрация в последните 20 години не е имала пред себе си управленски хоризонт, надхвърлящ една петилетка, и
- второ, наличните финансови средства в последните години са крайно недостатъчни и се ползват само за „запушване на дупки“, а не за инвестиция в бъдещето.

Смисълът на настоящата работа е да се опитаме да преодолеем инерцията на мислене относно подходите за контрол на разходите за лечение, за да може на българските диабетици да се осигури повече години качествен живот, а за българското общество – по-малки здравни разходи за усложнения в бъдеще.

Цената на разрастващата се епидемия от захарен диабет е непосилно висока и ще продължи да нараства лавинообразно в бъдеще. Инвестицията днес е единственото правилно победение, за да можем да посрещнем здравните нужди утре.

Изводи:

1. Подобреното лечение увеличава очакваната продължителност на живот.

2. Отлагането на появата на усложненията на диабета вследствие на подобреното лечение повишава качеството на живота.

3. Подобреното лечение намалява разходите за лечение на усложненията и общите разходи, свързани с диабета.

Провеждането на проучването е подпомогнато от Ново Нордиск Фарма ЕАД.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Коев, Д.** Захарен диабет. - В: Ендокринология, Б. Лозанов (ред.). *София, издателство Талиа*, 2000, стр. 827.
2. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*, 34, 2011, suppl. 1, S11-S59.
3. **Armstrong, D.W., D. Brouillard , M.F. Matangi.** The effect of the change in the framingham risk score calculator between the 2006 and 2009 canadian lipid guidelines. *Can. J. Cardiol.*, 27, 2011, 2, 167-70.
4. Changing Diabetes Barometer – first report. - *Novo Nordisk*, 2007.
5. **Cooper, M.E., A. El-Osta.** Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications. *Circ. Res.*, 107, 2010, 12, 1403-13.
6. **Gaede, P., P. Vedel , N. Larsen, et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 348, 2003, 5, 383-93.

7. **Gerstein, H.C., M.E. Miller, S. Genuth et al.** (ACCORD Study Group) Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 364, 2011, 9, 818-28.

8. [http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang=bg BG&pageid=402¤tPage=12&categoryid=2304](http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang=bg&BG&pageid=402¤tPage=12&categoryid=2304)

9. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, Fourth Edition, 2009. <http://www.diabetesatlas.org/content/>

10. **Ivanova et al.** modelling the long-term effect of diabetes therapy. An example with liraglutide. *Compt. rend. acad. bulg. sci.*, 64, 2011, no 3. (in press)

11. **J?nsson, B.** Revealing the cost of type II diabetes in Europe. - *Diabetologia*, 45, 2002, suppl. 1, S5-S12.

12. **Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al.** Impact of changes in HbA1c, lipids and blood pressure on long-term outcomes in type 2 diabetes patients: an analysis using the CORE Diabetes Model. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004; Suppl 1:S53-8.

13. **Palmer, A.J., S. Roze , W.J. Valentine et al.** Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr. Med Res Opin.*, 2004, Suppl 1:S27-40.

14. **Patel, A, S. MacMahon , J. Chalmers et al.** (ADVANCE Collaborative Group) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 358, 2008, 24, 2560-72.

15. **Pratley, R.E., M. Nauck, T. Bailey et al.** Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*, 24, 2010, 375(9724), 1447-56.

16. **Tucker, D.M., A.J. Palmer.** The cost-effectiveness of interventions in diabetes: a review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. *Prim. Care Diabetes*, 5, 2011, 1, 9-17.

17. **Van Dieren, S., L.M. Peelen , U. N?thlings, et al.** External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 54, 2011, 2, 264-70.

18. WHO Global Infobase: <https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Михаил Боянов, гмн

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ул. Г. Софийски 1, 1431 София, тел. (02) 9230 784; e-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Mihail Boyanov, MD, DSci
Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovka, 1, G. Sofiiski str., 1431 Sofia;
Tel: (02) 9230 784;
e-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

Метаболический синдром, сахарный диабет и хроническая обструктивная белодробная болезнь: патогенетические и клинические аспекты

Боян Лозанов

Клиника по внутренним болезням, Болница „Токуда“, София

Metabolic Syndrome, Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathogenetic and Clinical Aspects

Boyan Lozanov

Clinic of Internal Medicine, „Tokuda“ Hospital, Sofia

Резюме

Много проучвания през последните години доказаха висока ко-морбидност и сходни патогенетични характеристики между Метаболическия синдром (МС) и Сахарния диабет-тип 2 от една страна и Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) – от друга. Честотата на всяко от тях нараства с възрастта, достигайки епидемични стойности в популацията над 60 години. Около 50% от пациентите с ХОББ показват данни, съответстващи на критериите за МС, което поставя на обсъждане въпроса за тяхните причинно-следствени връзки. Както бе установено от редица проучвания, тяхна обща патофизиологична характеристика се явява хроничното системно възпаление. Същото

Abstract

Many studies in the last years demonstrate a high co-morbidity and similar pathogenetic characteristics between Metabolic syndrome (MS) and Diabetes mellitus type 2 (DM-2) on one hand, and Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the other. The frequency of each increases over the age achieving epidemic levels in the population over 60 years. About 50% of the patients with COPD reveal data corresponding to the criteria for MS which is a point of discussion for their causal relationships. It was established recently that a chronic systemic inflammation appears as their common pathological characteristic. It is not restricted only to pulmonary inflammation and airway remodeling but includes also a chronic systemic inflammatory process in the visceral

не се ограничава само до възпалението и ремоделирането на дихателните пътища, но включва също хроничен нискостепенен възпалителен процес във висцералната мастна тъкан на абдоминалната област, протичащ с инсулинова резистентност и високи нива на про-инфламаторни цитокини (TNF-alpha, IL-6, IL-8), хормони (Leptin, Adiponectin) и други метаболитно активни молекули, секретирани от адипоцитите. Локалната хипоксия на мастната тъкан и централната (белогробна) хипоксия имат ключова роля за активиране на възпалителния процес, който се приема за основна характеристика на ХОББ и съпътстващите го заболявания, включително тези на сърдечно-съдовата система. В това отношение роля играят също редица външни фактори, като оксидативния стрес, тютюнопушенето, бактериалните и вирусните инфекции. Решаващо значение в терапията имат ефективните съвременни методи срещу системното хронично възпаление и целящи повишаване на инсулиновата чувствителност като условие за нормализиране на телесното тегло.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), Метаболически синдром, Диабет тип 2, системно възпаление

Многочислените проучвания през последните години доказват висока коморбидност и общи патогенетични механизми между Метаболическия синдром (МС) и Захарния диабет тип 2 (ЗД) - от една страна, и Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) - от друга. Епидемиологията за всяко едно от тях показва сходни характеристики. Така, в САЩ и някои Западно-Европейски страни 40 - 50% от лицата над 60 г. възраст отговарят на критериите за МС (8, 13). С напред-

ване на възрастта честотата на МС прогресивно нараства, достигайки пикови стойности във възрастовата група 60 - 5 г, до 58,4% за жените и 44,5% за мъжете (11). Данните за България показват, че честотата му в общата популация е 30,8%, надхвърляйки 50% при лицата над 60 г. възраст (3). Установено е, че МС е свързан 2-кратно повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и ХОББ, както и с петкратно по-висок такъв за захарен диабет, в сравнение с лица без МС (12).

KEY WORDS: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Metabolic syndrome, diabetes type 2, systemic inflammation

ване на възрастта честотата на МС прогресивно нараства, достигайки пикови стойности във възрастовата група 60 - 5 г, до 58,4% за жените и 44,5% за мъжете (11). Данните за България показват, че честотата му в общата популация е 30,8%, надхвърляйки 50% при лицата над 60 г. възраст (3). Установено е, че МС е свързан 2-кратно повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и ХОББ, както и с петкратно по-висок такъв за захарен диабет, в сравнение с лица без МС (12).

Честотата на захарния диабет в световен мащаб през последните 30 години е нарастнала с над 60%, достигайки цифрата 255 милиона души. Очаква се броят им към 2030 г да надхвърли 440 милиона, при ясно изразена тенденция за изместване на болестността към по-млада възраст. Същата тенденция е валидна и за България. Броят на диагностицираните диабетици у нас към 2010г. е над 400,000, без да се включват случаите с нарушен глюкозен толеранс (предиабет). Реалната честота на болните със ЗД в България вече надхвърля 8% с тенденция за нарастване, като 74% от диабетиците и случаите с нарушен глюкозен толеранс имат и МС (2).

По сходен начин стои и въпросът за честотата на ХОББ. По данни на СЗО, Хроничната обструктивна белодробна болест (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) е едно от най-честите заболявания, обуславящо висока смъртност (16).

През последните години честотата на ХОББ прогресивно нараства. Докато през 1990 г.заболяването е заемало 6-то място като причина за летален изход, очакванията са, че към 2020 г. ХОББ ще заеме трето място по смъртност, главно за сметка на свързаните с него ко-морбидни заболявания, на първо място сърдечно-съдовите и обменни нарушения (4).

Данните показват, че около 50% от болните с ХОББ отговарят на критериите за МС (19, 21, 22), което от своя страна поставя въпроса за евентуалното наличие на причинно-следствен и патогенетични връзки между двете заболявания. (Фиг.1)

Консенсусът на „Българския институт за Метаболитен синдром“, приет през 2010 г (1), включва няколко основни елементи в характеристиката на МС, които съответстват на общоприетите към момента международни критерии (таблица №.1).



Фигура 1. Ко-морбидност между Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), Метаболитния синдром (МС) и Захарен диабет тип 2 (ЗД-2)

Figure 1. Co-morbidity between Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Metabolic Syndrome (MS) and Diabetes mellitus type 2 (DM-2)

Таблица 1. Основни характеристики на Метаболитния синдром
Table 1. Basic characteristics of the Metabolic Syndrome

1. Висцерално затлъстяване (обиколка на талията 94 см за мъжете, 80 см за жените)/Visceral obesity (waist circumference: men > 94 cm, women >80 cm)
2. Повишени серумни нива на триглицеридите (> 1,7 mmol/l)/ Increased serum levels of triglycerides (> 1,7 mmol/L)
3. Намалени серумни нива на HDL (<1,0mmol/l за мъже, <1,3 mmol/l за жени)/ Decreased levels of HDL (men: < 1,0 mmol/L, women < 1,3 mmol/L)
4. Повишено артериално налягане: систолно > 130 mm Hg, диастолно > 85 mm Hg (или прием на анти-хипертензивни медикаменти)/High blood pressure: systolic BP >130 mm Hg, diastolic BP >85 mm (or treatment of previously diagnosed hypertension)
5. Нарушения в глюкозната хомеостаза: повишена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс при ОГТТ, ЗД - тип 2 (или прием на медикаменти за корекция, лечение на нарушенията)/Disturbances of glucose homeostasis: fasting glucose => 6,1 mmol/L impaired glucose tolerance by OGTT, diagnosed type 2 diabetes (or treatment with antidiabetic drugs)

The diagnosis of Metabolic syndrome requires the presence at least 3 of these items

Дефиницията на водещите международни организации подчертават ключовата роля на инсулиновата резистентност (ИР) като основен патогенетичен фактор за развитие на МС. Доказателствата за такава включват няколко маркера за ИР плюс най-малко два допълнителни фактора от изброените в таблицата. Установено е, че съпътстващ елемент на синдрома са също нарушения в хемореологията, изразяващи се с повишени нива на фибриногена и фибринолитичните фактори, имащи пряко отношение към възпалителните процеси в съдовите стени.

Многобройни проучвания през последните години доказаха, че МС се характеризира с про-тромботично и про-инфламаторно състояние, както и с намалена инсулинова чувствителност (ИР). Доказа се, че системното хронично възпаление на „бялата мастна тъкан“ (WLT) в абдоминалната област, която е метаболитно активен орган, е свързано с повишена секреция на голям брой инфламаторни молекули (адипоцитокини), чиито основни източници са адипоцитите, както и макрофагите инфилтриращи WLT. Интересен е фактът, че редукцията на телесно тегло се асоциира с редукция на инфилтрацията на адипозната

тъкан с макрофаги и с погребение инфламационния профил на генна експресия (5). Адипоцитокините имат не само локален ефект върху метаболитните процеси в мастната тъкан, но оказват и системен ефект върху много други органи и системи като обуславят развитие на сърдечно-съдови, белодробни и други усложнения.

Подчертавайки патогенетичната роля на системното възпаление в патогенезата на тези заболявания, включително и на ХОББ, редица автори въвеждат понятието „*Chronic systemic inflammatory syndrome*“ като сборно (мултикомпонентно) заболяване, характеризиращо се с 2 до 4 -кратно по-високи серумни нива на проинфламаторните и анти-инфламаторните цитокини, натуралните цитокин-антагонисти и протеините на острата фаза на възпалението (С-реактивния протеин от черния дроб), както и с леко повишение броя на неутрофилите и „натуралните килъри“ (6, 7, 9, 18).

Системното възпаление представлява основната патогенетична връзка между МС, ЗД-2 и ХОББ, което обуславя честото им съчетание. Най-голямото мултицентрово проспективно проучване досега, проведено за 5 г. период при 20,296 лица

от европейска популация е показало, че нарушената белогробна функция при ХОББ пряко асоциира с повишен риск за артериална хипертония, ИБС и захарен диабет тип 2, както и с по-висока хоспитализация и смъртност (11).

Проучването, проведено през 2009 – 10 г от един екип в МУ-Плевен върху 3,598 лица от българска популация показва, че при случаи, при които ХОББ е асоциирана с МС и/или ЗД-2 честотата на коронарната болест е 82,7%, сърдечната недостатъчност – 83,1%, артериалната хипертония – 100%. Спрямо честотата на същите показатели при болни с ХОББ, но без данни за съпътстващ ЗД и/или МС, разликите в процентите са били статистически високо-достоверни. Същото се отнася и за данните за серумните нива на CRP при изследваните две групи: 23,0 vs 8,1 mg/l (15). Основните проинфламаторните молекули, чиито плазмени нива и тъканна концентрация са неколккратно повишени при системно хронично възпаление и играят важна роля в патогенезата на МС, ЗД-2 и ХОББ, са цитокините: TNF-alpha (Туморнекротичен фактор алфа), IL-6 (Интерлевкин-6), IL-8 (Интерлевкин-8), а също и Лептинът (Leptin), докато Адипонектинът (Adiponectin) се отнася към анти-инфламаторните фактори (10, 19, 21). Лептинът и Адипонектинът са белтъчни хормони, секретирани от адипоцитите в бялата висцерална мастна тъкан. И двата осъществяват ефекта си чрез специфични рецептори в мозъчния ствол и периферните тъкани (черен гроб, мускули). Те играят важна роля в енергийната хомеостаза и контрола на телесното тегло чрез повлияване на глюкозния и мастния метаболизъм на периферно ниво, както и на апетита – на централно ниво. Серумните им нива корелират с индекса на телесна маса, показвайки позитивна корелация за Лептина и обратна такава за Адипонектина. При наднормено тегло и затлъстяване серумното ниво на Лептина по правило е повише-

но, докато това на Адипонектина е намалено. При поднормено тегло и кахексия промените им са обратни – нисък Лептин, повишен Адипонектин (14).

При експериментални условия инжектирането на лептин води до подтискане на апетита и хранителния прием на опитните животни, повишение на енергийния разход и намаление на теглото им. При патологични условия, като ХБН, бактериални интоксикации или прилагане на високи дози кортикостероиди, се наблюдават високи серумни нива на лептина със загуба на телесно тегло (20).

Доказано е, че Адипонектинът стимулира оксидацията на свободните мастни киселини в мускулите, повишава инсулиновата чувствителност и подтиска неоглюкогенезата в черния гроб (5). Съществена е ролята му за подтискане на инсулиновата резистентност. Ниските му серумни нива са рисков фактор за развитие на метаболически и нарушения, МС и ЗД. При опитни животни (мишки) инжектирането му подобрява инсулиновия контрол, намалява кръвната захар и триглицеридите в серума (17). Това може да открие перспективи за приложението му и при хора, което е в процес на проучване.

Експерименталните данни показват също, че Адипонектинът играе роля за белогробното възпаление и ремоделиране чрез ефекта му върху TNF-alpha и метало-протеиназите в алвеоларните макрофаги. Той има качествата на анти-инфламационна молекула, подтискаща секрецията на TNF-alpha, IL-6, CRP и Leptin от адипоцитите и макрофагите в мастната и белодробната тъкан. При хроничен бронхит и затлъстяване нивото на Адипонектина е намалено, успоредно с повишение това на Лептина и на проинфламаторните цитокини.

При част от случаите с ХОББ, по-често при емфизем, метаболическите нарушения протичат с редуция на мастните депозита и обема на скелетната мускулатура поради

намален белтъчен синтез, апоптоза на миофибрилите – тип 1 и повишена протеолиза. При тази втора форма на ХОББ най-често се установява повишение на серумния лактат, TNF- α , IL-6 и адипонектина, докато лептинът и мускулният глутатион са редуцирани независимо от тежестта на диеталната недостатъчност (10, 23). Намален е също оксидативният капацитет и е налице клетъчна хипоксия. Средносрочната прогноза при тази форма е относително неблагоприятна поради по-честия летален изход.

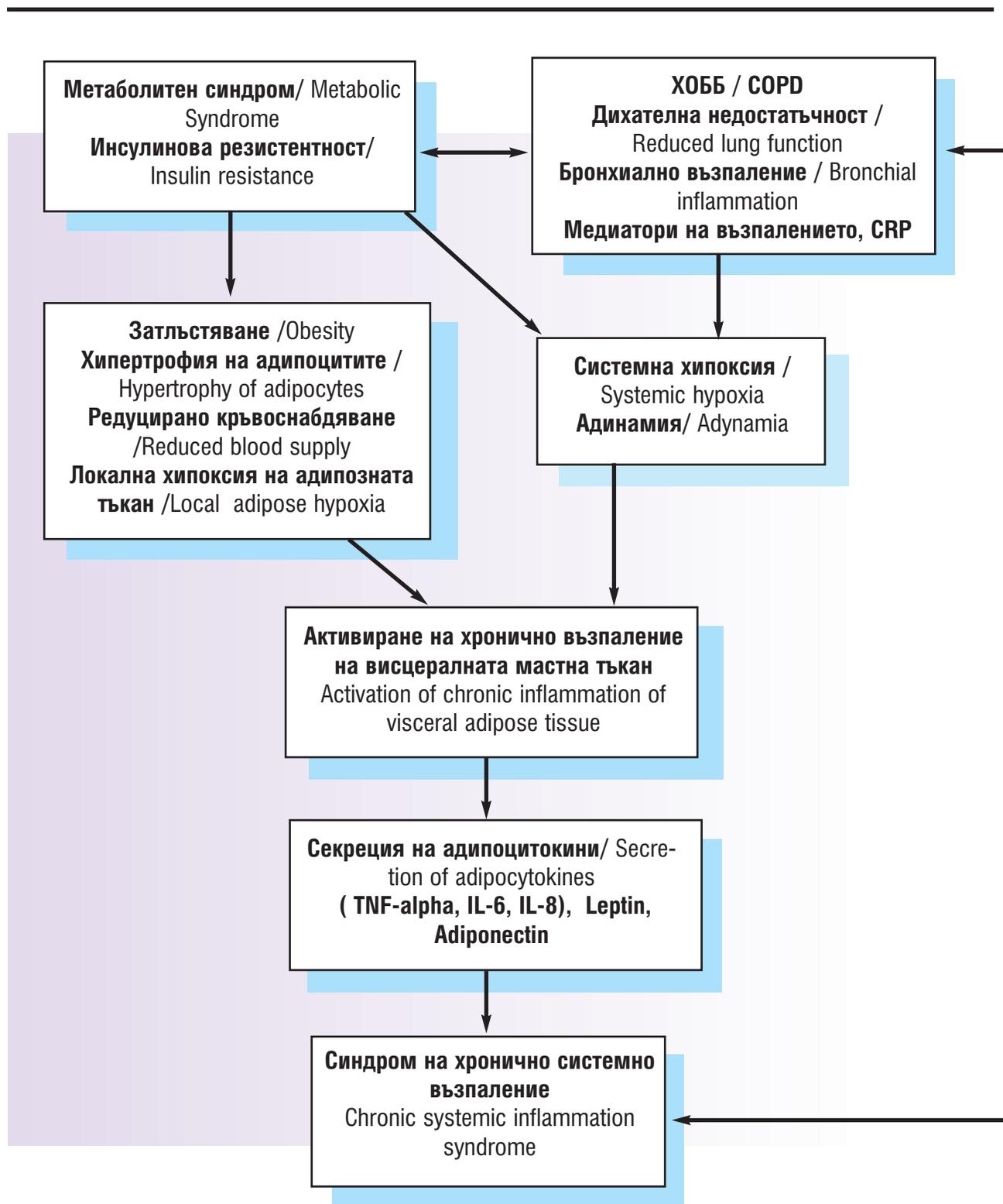
Други основни източници за системно възпаление са заболяванията на белите дробове. Патогенетичните фактори в тези случаи включват няколко механизма: 1) хипоксия на молекулярно, клетъчно и клинично ниво – при лица с намалена белодробна функция, 2) перфузия на инфламаторни медиатори от белите дробове към циркулацията – при лица с хронично бронхиално възпаление (21). Най-често механизмите са комбинирани. При всички случаи, локалната и/или системната хипоксия на адипозната тъкан обуславя хронично системно възпаление с всичките ѝ характеристики поради стимулиране секрецията на проинфламаторни цитокини от адипоцитите и инфилтриращите мастната тъкан макрофаги. При пациентите с нискостепенна или лека ХОББ (1^{ва}, 2^{ра} ст.) и затлъстяване (МС) основен източник на системното възпаление е мастната тъкан, докато при напредналите форми на заболяването (ХОББ от 3^{та} и 4^{та} ст) по-честият причинен фактор се явяват белите дробове (Фиг. № 2) Безспорно, връзката между МС, ЗД-2 и ХОББ е мултифакторна и комплексна. Генетични и наследствени фактори са предпоставка за възникването им. От екзогенните фактори най-важно значение има оксидативният стрес, свързан преди всичко с хипоксията и хроничното системно възпаление. Същият е най-подчертан при тютюнопушачите, независимо дали те са активни или пасивни. Безспорно е доказано, че хроничният табакизъм води до

срив на антиоксидантната защита в дългосрочен план.

Не трябва да бъде подценявано значението и на хроничните стресови фактори, независимо от тяхното естество. Хроничният стрес трайно активира хипофизо-надбъбречната ос и води до хиперкортизолемия, потискане на имунната защита, стимулиране на инсулиновата секреция и вторична инсулинова резистентност, затлъстяване, МС, ЗД-тип 2, ХОББ, остеопороза, мускулна дисфункция или атрофия. Мускулната дисфункция има особено значение, тъй като сама по себе си засилва тъканната хипоксия. Като последицие на всички гореизброени фактори се развива ендотелна дисфункция водеща до хронично възпаление на съдовата стена и прогресираща атеросклероза с последващи сърдечно-съдови и мозъчни инциденти. При наличие на ХОББ тези рискове са многократно по-високи.

Лечение и профилактика на МС, хроничното възпаление и ХОББ

Лечението и профилактиката на МС и ХОББ целят на първо място отстраняване на причинните фактори, които са в основата на системното възпаление; на второ място – преодоляване на инсулиновата резистентност чрез подходяща диета и двигателна активност. С оглед подобряване на инсулиновата чувствителност, корекцията на метаболитните нарушения и нормализиране на наднорменото тегло приложение намират на първо място препаратите от групата на метформина, които са показани не само при ЗД тип 2, но и при обезно болни с данни за предиабет, както и при случаи с повишен риск за такъв. Приложение намират също алфаглюкозидазните инхибитори, най-често в комбинация с метформин, когато ефектът от последния е незадоволителен. Доказано е, че намалението на телесното тегло с 5 до 10% води до значимо подобряване на инсулиновата резистентност и двукратно намаление на коморбидния



Фигура 2. Патогенетични връзки между Метаболитния синдром и Хроничната обструктивна белодробна болест (COPD), свързани с хронично системно възпаление на абдоминалната мастна тъкан, централна и локална хипоксия, обуславяща секреция на проинфламаторни цитокини (по R.Ткасова, 2010)

Figure 2. Pathogenetic links between the Metabolic syndrome and Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) connected with chronic systemic inflammation of abdominal lipid tissue, central and local hypoxia provoking a secretion of proinflammatory cytokines (R.Tkacova, 2010)

риск, при ХОББ, което е свързано с благоприятен ефект върху системното възпаление, глюкозния и мастния метаболизъм (1).

Установено е също, че подобреният глюкозен толеранс след прилагане на противодиабетни препарати от групата на инсулиновите сензибилизатори, каквито са тиазолиндионите или на статини най-вероятно е във връзка и с тяхния анти-инфламационен ефект (5)

При кахектичната форма на ХОББ прилагането на метформинови препарати за лечение на съпътстващ ЗД е противопоказано. В тези случаи лечението на диабета се провежда с малки дози инсулин, които оказват анаболен ефект върху белтъчния метаболизъм и могат да стопират апоптозата в мускулите, съдовите и неврологични усложнения. В съображение идват също инкретиновите миметици и препаратите от групата на DPP-4 инхибиторите – един нов клас антидиабетни медикаменти, които повишават постпрандиалната инсулинова секреция.

Изключително важна е борбата със съществуващи инфекции в горните дихателни пътища и белите дробове, дефинитивна забрана на тютюнопушенето, а при напредналите форми на ХОББ – борба с дихателната недостатъчност, хипоксията и оксидативния стрес. Кислородо-чувствителните механизми и тези сигнализиращи хипоксия са едни от важните терапевтични цели при всички форми на ХОББ. От значение е също осигуряване на пълноценно хранене с повишен внос на витамини и микроелементи с антиоксидантен ефект (Селен, Цинк и др.).

Перспективи

Постепенното застаряване на популацията, характерно за повечето развити страни, както и за нашата страна, определят тенденцията за увеличаване на болестността от МС, ЗД тип 2 и ХОББ. Съществен дял за това имат неблагоприятните

фактори на съвременната цивилизация, свързани с хроничен стрес, неблагоприятни екологични фактори и нерационален стил на живот и хранене, особено в големите градски центрове.

Пречупването на тази тенденция изисква системни усилия за подобряване на околната среда, осигуряване на рационално хранене и оптимална физическа активност като бъдат създадени необходимите за това условия, включително повишаване информираността, здравната култура и възпитанието на населението още от детско-юношеска възраст. Тютюнопушенето трябва да бъде тотално забранено. Необходимо е ефективно и своевременно лечение на остри и хронични инфекции, създаване на скринингови програми за контрол на социално значимите заболявания, към които се отнасят ХОББ, захарния диабет, МС и сърдечно-съдовите заболявания. От съществено значение за клиничната практика е при всички случаи на ХОББ или такива с МС да се търсят ко-морбидни заболявания предвид честото им съчетание и необходимостта от активно лечение още в ранните стадии.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром (**В. Христов, Н. Гочева, М. Петкова и др.**), „Наука Ендокринология“, 4, 2010, 2, 53 – 70

2. **Борисова А.-М., Р. Ковачева. Ал Шинков и сътр.** Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана българска популация по типа Cross-Sectional Study, *Ендокринология*, XII, 2007, 1, 42 - 49

3. **Борисова А.-М., Р. Ковачева, А. Шинков и сътр.,** Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация, *Ендокринология*, XII, 2007,2, 68 - 77
4. **Augusti Alvari:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 3, 2006, 478 - 483
5. **Bastard J-Ph, M.Maachi, C.Lagathu et al:** Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insuline resistance, *Eur. Cytokine Netw.*, 17, 2006, 1, 4-12
6. **Brunsgaard H. and B.K.Pedersen:** Age-related inflammatory cytokines and disease, *Immun. Allerg. Clinics North Amer.*,23, 2003,11, 15-39
7. **Fabri L.M. and K. Rabe:** From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome, *The Lancet*, 370, 2007, 2589, pp 797-799
8. **Ford E.S., W.H.Gyles, WH Dietz:** Prevalence of metabolic syndrome among USA adults: Findings of the third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA*, 287, 2002, 356 - 359
9. **Franssen F.M., D.Donnell, G.Goossens et al:** Obesity and the Lung: 5. Obesity and COPD, *Thorax*, 63, 2008, 12, 1110 - 1117
10. **Leone N., D. Courbon, E. Thomas et al:** Lung function impairment and the metabolic syndrome, the critical role of abdominal obesity, *Amer.J.Respir. Crit.Care Med.*, 179,2009,6,509 - 516
11. **Mannino D., D.Thorn, A.Swensen et al:** Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD, *Eur. Respir. J.*, 32, 2008, 962 - 269
12. **Marquis K., F.Maltais, V.Dugualy et al:** The Metabolic Syndrome in Patients with Chronic obstructive Pulmonary Disease, *J. Cardiopulm.Rehabil.*,25,2005, 226 - 232
13. **Moebius S., J.Hanisch, P. Aidelsburger et al:** Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary health care, The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS), *Cardiovasc.Diabetol.*, 2007, 6:22
14. **Poulain M., M.Doucet, C.Major et al:** The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies, *Cannadian Med. Assoc. J.*, 174, 2006, 9, 1293 - 1299
15. **Pavlov P., Y. Ivanov, P. Glogovska et al:** Metabolic syndrome and COPD (abstract), E-communication session, *Prague, Sept. 19-th*,2010, 66s
16. **Powels, R., ABuisi, A. Calverley et al:** Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, *Amer J. Respir. Crit. Care Med.*, 163, 2001, 1256 - 1276
17. **Schindler T., J.Cardenas, J.Prior et al:** Relationship Between Increasing Body Weight, Insuline Resistance, Inflammation, Adipocytokine, Leptin and Coronary Circulatory Function, *J. Amer.CollegeCardiology*, 47, 2006, 6, 1188 - 1195
18. **Sevenoaks M. and R. Stokley:** Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity: a common inflammatory phenotype? *Respir.Res.*,7,2006,article 70
19. **Skyba P, J.Ukropec, P. Pobeha et al:** Metabolic Phenotype and Adipose Tissue Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Mediators Inflammation*, 2010, Article ID 173498, 12 - 18
20. **Takabatake N., H. Nakamura, S. Abe et al:** Circulating Leptin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am.J. Respir.Crit.Care Med.*, 159, 1999, 1215 - 1219
21. **Tkacova R.:** Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role?, *Mediators Inflammation*, 2010, Article ID585989, 1 - 11
22. **Watz H., B. Waschki, A. Kirsten et al:** Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Bronchitis and COPD: Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Activity, *Chest*, 136, 2009, 1039 - 1046
23. **Wert S.:** Does adiponectin play a role in pulmonary emphysema, *Am.J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*,294, 2008, L-1032 9 L-1034

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Боян Лозанов
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
Клиничен Център по Ендокринология
ул. Здраве 2, София 1431
E-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Boyan Lozanov
USHATE „Acad. Ivan Penchev“,
Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

Отклонения в секрецията на репродуктивните хормони при системен лупус

Р. Робева¹, Д. Танев², Ф. Куманов¹, Р. Рашков², Зл. Коларов²

Клиничен център по ендокринология и геронтология, София¹

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“²

Disturbances in the Reproductive Hormones Secretion in Systemic Lupus

R. Robeva¹, D. Tanev², Ph. Kumanov¹, R. Rashkov², Zl. Kolarov²

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Sofia¹

Department of Rheumatology, UMHAT „Sv. Iv. Rilski“²

Резюме

Lupus erythematosus disseminatus (LED) е системно аутоимунно заболяване, което засяга преди всичко жените в репродуктивна възраст. Изразеният полов диморфизъм води до предположението, че различията в хормоните, свързани с репродуктивната система, могат да съучастват в патогенезата на болестта. Въпреки множеството изследвания до момента няма ясна концепция относно влиянието на половите хормони върху аутоимунния процес и клиничната изява на LED. У болните с лупус се описват промени в концентрациите на естрогените, андрогените и пролактина, макар че не липсват и противополо-

Abstract

Lupus erythematosus disseminatus (LED) is a systemic autoimmune disease, which affects predominantly women in reproductive age. The pronounced sexual dimorphism points to the assumption, that different levels of sex hormones could take place in the pathogenesis of the disease. Despite many investigations a clear concept about the influence of sex hormones on the autoimmune process and clinical features of LED is lacking. Changes of estrogens, androgens and prolactin serum levels have been reported in patients with lupus, although opposite statements exist. It is not clear whether hormonal changes are an usual consequence of a serious chronic disease, a result of the corticosteroidi-

ложни твърдения. Не е известно, дали хормоналните отклонения са обичайно следствие от тежкото хронично заболяване, резултат от терапията с кортикостероиди или специфична особеност на LED.

Настоящият обзор има за цел да обобщи по-важните известни данни за връзката между репродуктивните хормони и системния лупус, както и да акцентира върху неизяснените въпроси. Необходимо е провеждане на допълнителни проучвания, които да разкрият връзката между гонадната функция и LED. Това може да подпомогне разработването на нови терапевтични стратегии, които биха могли да окажат ефект върху протичането на системния лупус и съответно да подобрят състоянието на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: системен лупус, андрогени, естрогени, пролактин

Lupus erythematosus disseminatus (LED) е системно аутоимунно заболяване на съединителната тъкан, което се проявява с разнообразна клинична картина. Неговата етиология е неизвестна, но се предполага, че, както при повечето аутоимунни заболявания, фактори на околната среда предизвикват отключване на патологичния процес при хора със съответно генетично преразположение (1). Фактът, че между 80% и 90% от болните са жени, показва, че половите хормони имат важно значение за патогенезата на LED, но за съжаление до момента няма ясна концепция за тяхната роля (8). Изразеният полов диморфизъм често се свързва с високите нива на естрогени при жени в репродуктивна възраст. На практика обаче тяхната роля в патогенезата на LED не е изяснена.

therapy, or a specific feature of LED.

The present review aims to summarize the most important data about the relationships between sex hormones and systemic lupus, as well as to emphasize the unanswered questions. Further studies are necessary to uncover the interrelations between the gonadal function and LED. That would help in the development of new therapeutic strategies that could improve the clinical condition of the patients.

KEY WORDS: Systemic Lupus, androgens, estrogens, prolactin

Липсват достатъчно данни за влиянието на гестагените и андрогените върху имунната система, неизвестна остава и потенциалната функция на други хормони, свързани с репродуктивната ос, като пролактин, лутеинизиращ хормон (ЛХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ), гонадотропин освобождаващ хормон (ГОХ), лептин и други.

LED и естрогени

Естрогените влияят върху В-лимфоцитната функция при експериментален лупус. Естрадиолът (E2) може да наруши В-клетъчния толеранс и да индуцира лупусоподобен фенотип при някои видове мишки. Естрогенното лечение води до увеличение на титрите на серумните анти-ДНК антитела и натрупване на имуноглобулини в бър-

речните гломерули (5). Увеличаването на женските полови хормони нарушава В-клетъчното развитие и води до оцеляване, разрастване и активиране на популация от автореактивни В-лимфоцити в маргиналната зона на лимфните възли, което съответно стимулира автоимунния отговор (13). Принципно естрогените усилват автоимунния процес, докато прогестеронът притежава имунопротективни свойства. Един от основните ефекти на естрогените е увеличаването на прогестероновите рецептори и съответно потенциране на неговото действие, но при опитни животински модели с лупус е установено увреждане на този процес в матката и вероятно в тимуса (9).

В скорошно проучване Shabanova и съавт. изследват менструалните нарушения при жени с LED, като сравняват 94 лупусно болни с 40 здрави контроли на същата възраст. Резултатите показват, че при 54% от лупусно болните са налице менструални нарушения. Прогестероновите нива са намалени при 52% от болните жени, докато естрадиолът е намален при 25% (27). Друго проучване с аналогичен дизайн обаче намира противоположни резултати. Нивата на естрадиол (E2), естриол, тестостерон, прогестерон и пролактин са изследвани при 98 жени с LED и 38 здрави контроли. Установяват се значимо по-високи нива на E2, естриол, прогестерон и пролактин при болните в сравнение със здравите. Серумните нива на естрадиола и пролактина при пациентките с активно заболяване са значително по-високи, отколкото при жените със стабилно протичащ LED (15). Противно на тези изследвания, според Rastin и сътр. нивата на половите хормони са сходни при болните с LED и в контролната група (25).

При анализа на тези резултати следва да се отбележи, че нивата на естрадиола зависят съществено от наличието или отсъствието на овулация, както и от причините за ановулация. Те варират съобразно конкретния ден на менструалния цикъл и спрямо продължителността на фолику-

ларната фаза. Освен това, трябва да се има предвид не само плазменото ниво на различните видове естрогени, но и техният метаболизъм. Счита се, че E2 може да оказва двойна про- или антивъзпалителна роля в зависимост от разграждането си до 16 α -хидроксиестрон (с митогенни свойства) или до 2-хидроксиестрон (с антиестрогенно действие). При сравнение на тези два типа метаболити у здрави лица и пациенти с LED се установява 10 пъти по-голяма екскреция на 2-хидроксиестрогени в урината при здрави в сравнение с болни. Уринната концентрация на 16 α -хидроксиестрон е сходна в двете групи. Отношението между уринния 16 α -хидроксиестрон и 2-хидроксиестрогените е 20 пъти по-високо при болни с LED, отколкото при здрави, независимо от предходното лечение с кортикостероиди. Следователно при пациентите се установява изразен преход към производство на митогенни естрогени за сметка на ендогенните антиестрогени (34).

LED и тестостерон

Андрогените също оказват влияние върху имунната система. Тестостеронът потиска продукцията на анти-ДНК антитела от В-клетките в клетъчни култури (17). При NZB/W мишки, които представляват модел за LED, женските животни умират преждевременно, докато мъжките развиват заболяването в по-късен етап. Допуска се, че тестостеронът протектира животните от бърза прогресия на LED, но механизмът на андрогенната супресия върху имунната система не е ясен. За да осветлят значението на тестостерона, Walker и съавт. прилагат блокера на андрогенния рецептор flutamide върху този вид животни на 6-месечна възраст. При женските мишки препаратът значително усилва смъртността и намалява преживяемостта до 30 седмици в сравнение с 37 седмици в контролната група. При мъжките животни смъртността е сходна в ранните фази на проучването, но негативните ефекти се проявяват едва след първа-

та година от лечението. Следователно действието на андрогените върху автоимунното заболяване при тези животни се опосредства от андрогенния рецептор, зависи от пола и се установява първоначално при женските и сравнително доста покъсно при мъжките животни (33).

Още от 80-те години на ХХ век широко се разискват промените в серумните андрогени при мъже и жени с LED. Основно е изучавана ролята на силния андроген тестостерон и слабите – ДХЕАС и андростендион, а в някои проучвания са определяни и серумните гонадотропини. Въпреки тридесетгодишните проучвания, резултатите остават противоречиви. Например, едно от изследванията сравнява нивата на тестостерона у няколко групи пациенти (9 мъже с LED, 10 с ревматоиден артрит, 6 на лечение с кортикостероиди, 11 с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа) с тези при 11 здрави доброволци. Резултатите показват, че средните тестостеронови нива са значително понижени при всички групи болни, като не се установява съществено различие между болните с LED и тези с други хронични болести. Следователно понижените тестостеронови нива при мъже с LED са логичен резултат от продължително хронично заболяване, а не рисков фактор за развитието на лупус при мъже (20). В противоречие на това, други автори не намират значима разлика между общия и свободния тестостерон при мъже с LED в сравнение със здрави контроли, макар че нивата на ДХЕАС и андростендион са по-ниски при болните. Според тях хипоталамо-хипофизно-гонадна ос е нормална при LED, а намаленият отговор на свободния тестостерон след стимулация с човешки хорионгонадотропин е по-скоро ефект на кортикостероидното лечение (32). От друга страна се установява учудващо висока честота на ревматични и автоимунни заболявания като LED, дерматомиозит, хроничен ювенилен артрит, анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит и други при болни с нелекуван

хипогонадизъм и много ниски нива на серумния тестостерон. Наличието на ревматични и автоимунни заболявания при тези пациенти е независимо от етиологията на техния хипогонадизъм (първичен или вторичен), но е свързано с изразената гонадна недостатъчност и много ниските тестостеронови нива (16).

Проучванията върху жени също не са еднозначни. При сравнение на няколко групи пациентки (43 с ревматоиден артрит, 10 с LED, 11 с мултиплена склероза, както и 11 хронично болни жени без автоимунни заболявания) с 13 здрави жени се установява статистически значима редукция на андрогените само при жените с LED. Поради това авторите заключават, че хипоандрогенията не е последица на хроничното заболяване, нито предразполагащ фактор за автоимунен процес по принцип, а е специфична за LED (10). Обаче други автори не намират разлика в нивата на тестостерона между здравите контроли и пациентките с LED, които не са лекувани с кортикостероиди (23).

При пациентите с лупус са намерени също така понижени нива на серумния дехидроепиандростерон. Те не са само отражение на продължителното лечение с кортикостероиди, т.к. при болни, които не провеждат такава, концентрациите на хормона също са понижени. Екзогенният ДХЕА възстановява нарушената продукция на интерлевкин 2 от Т-лимфоцитите на болни с LED *in vitro* (29).

Освен промените в абсолютните стойности на половите хормони значение има и промененото съотношение между отделните стероиди. Например при пациенти с LED се установява тенденция към повишена ароматазна активност, като при тях тя е обратно пропорционална на активността на заболяването. Следователно повишената ароматазна активност и нейната пряка корелация с нивата на естрогените би могла да обясни промененото съотношение естрогени към андрогени за сметка на повишените естрогени при пациенти с LED (11).

LED и прогестерон

Ролята на прогестерона при жени е много слабо проучена. При сравнение на 26 жени с неактивен или латентен LED и 21 здрави контроли се установяват интересни данни. Въпреки че всички изследвани жени имат редовни овулаторни цикли, жените с LED показват по-ниска върхова стойност на прогестерона на 7-ми ден след овулация. Според авторите релативният прогестеронов дефицит би могъл да бъде потенциален предразполагащ фактор за развитие на LED у жени (2). В друго изследване също се установяват понижени нива на прогестерона и 17-алфа-хидроксипрогестерона при болни с LED в сравнение с контроли, докато нивата на тестостерона не се отличават в двете групи (3).

LED и пролактин

Естрогените и пролактинът оказват плейотропни ефекти върху имунната система. Вероятно естрогените потискат клетъчно-медиацията и усилват хуморалния имунитет, докато пролактинът стимулира и двата типа. И двата хормона модулират секрецията на интерферон-гамма. При миши модели на LED пролактинът усилва проявите на заболяването. Освен това намаляването на концентрацията на хормона с допаминови агонисти потиска развитието на автоимунни заболявания при хора и животни (21).

Пролактинът оказва ефекти върху имунната система, които могат да бъдат както подобни на тези на естрогените, така и противоположни. Увеличаването на естрогените или пролактина може да наруши толерантността на реактивните високо-афинитетни към ДНК В-клетки. Пролактинът специфично насърчава оцеляването на зависимите от Т-клетките автореактивни фоликуларни В-клетки. Естрогените предизвикват нарушаване на В-клетъчния толеранс, което може да се предотврати чрез прилагане на бромкриптин. Препаратът предизвиква анергия у високоафинитетните към ДНК реактивни

В-лимфоцити. При миши модели на LED хиперпролактинемичните животни показват повишена албинурия, независимо от нивата на естрогените (24).

При хора резултатите са изключително противоречиви. Според редица проучвания хиперпролактинемията е по-честа при болни с LED, отколкото при здрави, а нивата на пролактина корелират с активността на процеса (6, 26, 31). Други обаче не намират връзка между концентрацията на хормона и активността на заболяването (19, 28). Според трети – няма разлика в нивата на пролактина при лупусно болните в сравнение със здравите контроли (18, 22). В проучване върху 43 пациенти със системни съединително тъканни заболявания /ССТЗ/ (20 с LED, 7 със синдром на Sjögren, 7 със системна склероза, 9 с дерматомиозит) и 30 здрави контроли се установява значително по-високо ниво на пролактина при болните отколкото при здравите. Както базалните, така и стимулираните нива на хормона в хода на тест с тиреотропин освобождаващия хормон (ТОХ), са значително по-високи отколкото при контролната група. Не е намерена разлика в нивата на пролактина в отделните групи със ССТЗ, като освен това липсва ясна връзка между нивата на пролактина и активността на патологичните процеси. Следователно умереното повишение на пролактина е по-скоро рисков фактор за заболяването, отколкото маркер за възпаление при тези пациенти (19). Обаче Cárdenas-Mondragón et al. показват изразена връзка между нивата на пролактина и активността при LED. Те изследват имунореактивен и биоактивен пролактин при 98 лупусно болни. Повишената серумна биоактивна концентрация на пролактина корелира с активността на заболяването, както и със специфичното органно включване. Пациентите с макропролактинемия обаче имат по-ниска активност на заболяването, което най-вероятно се свързва с намалената биоактивност на тази форма на хормона (6). При изследване на пролактин, тестостерон, естрадиол, ФСХ и ЛХ у 35 мъже с

LED и 33 контроли се установяват само повишени гонадотропини. 14% от болните са с понижен тестостерон, като хипоандрогенемията е свързана с повишена честота на засягане на ЦНС и серозити. Макар че нивата на пролактин са сходни в двете групи, отношението пролактин/тестостерон корелира значимо с индекс на активност SLEDAI у болните мъже ($r = 0,42$, $P = 0,01$) (22). При друго изследване върху нелекувани мъже с LED обратно не се установяват значими разлики в нивата на ЛХ, ФСХ, естрадиола и тестостерона в сравнение със здрави индивиди, докато нивата на пролактина са значимо по-високи (7). При жени Köller et al. не установяват разлика в пролактина /базално и в хода на тест с ТОХ/ между пациентките с LED и здравите контроли. Аналогично не се установяват разлики и в нивата на ЛХ и ФСХ при пременопаузални жени, както и разлики след стимулационен тест с гонадотропин освобождаващ хормон. За разлика от женската група, при 2 от 3 мъже с LED серумните нива на тестостерона са ниски при неадекватно нормални базални гонадотропини, докато в хода на стимулационния тест се установява бурна реакция (18). Основни предимства на посоченото изследване са провеждането на стимулационни тестове, както и липсата на предхождаща терапия на болните, която да замъгли резултатите. Съществени недостатъци обаче са малката бройка на изследваните, както и неадекватният час на провеждане на тестовете /16.00 ч., което не е съобразено с нормалната циркадна ритмика на половите хормони/. Blanco-Favela et al. обобщават наличните проучвания върху хиперпролактинемия и лупус. Те заключават, че публикуваните клинични данни за връзка между активността на LED и нивата на пролактина са противоречиви, което отчасти се дължи на недостатъчната статистическа сила на проучванията. Анализът показва, че пролактинът е свързан с лупусната активност без да може да се установи някаква каузална връзка (4).

LED и адипоцитокени

Повишението на мастната тъкан е свързано с изразени отклонения в гонадната функция при животни и хора. Някои адипоцитокени могат пряко или косвено да повлияят нивата на половите хормони, като най-често изследваният от тях е хормонът лептин. При обичайни условия той се стимулира от нивата на тумор-некротичния фактор и би могъл да се асоциира с хипоандрогения. Затова Härtle et al. проучват връзката между серумните нива на лептина и адrenalните стероиди при болни с LED и ревматоиден артрит, както и при здрави контроли. Те установяват отрицателна асоциация между нивата на андростендиона и тези на лептина при болните с LED, която е независима от лечението с преднизолон. Според авторите лептинът може да бъде важна връзка между хроничното възпаление и хипоандрогенното състояние (14). В подкрепа, при пациенти с LED се установяват увеличени нива на серумния лептин в сравнение със здрави хора (12, 30). Обаче други автори не намират подобна разлика при аналогично изследване (35). Също така, не се намират разлики в нивата на други адипоцитокени, като адипонектин, висфатин и резистин, при болни с LED в сравнение със здрави (30).

Прегледът на литературните данни показва, че ролята на половите хормони при LED понастоящем е неясна. Развитие на заболяването предимно след пубертета у жени подсказва неблагоприятен ефект на естрогените върху имунната система. Само че проспективните проучвания, които сравняват пациентки с LED и здрави жени показват разнопосочни резултати. Установяват се съответно повишени, понижени или непроменени естрогенни нива у болните в сравнение с контролите. На практика не е сигурно дали съществуват отклонения в профила на половите хормони при пациентките с LED, а още по-малко какъв е типът на тези нарушения. Не е известно, дали установените

в някои проучвания промени в нивата на естрадиола, гонадотропините или тестостерона са резултат от клинично изразена овариална дисфункция или става въпрос за разлики в концентрациите, които обаче са в границите на нормата. Не е ясно дали овариалната дисфункция, наблюдавана при някои болни жени, е резултат от терапията с кортикостероиди и имunosупресори или тя е предшествала тяхното приложение. Няма достатъчно данни за промените в метаболизма на естрогените при лупусно болни. Не е изследвано и влиянието на естроген-рецепторния полиморфизъм при LED. Ролята на андрогените и пролактинът също не е напълно изяснена. Понижените нива на андрогени и някои мъже с лупус могат да бъдат обичайно следствие от тежкото хронично заболяване, резултат от терапия с кортикостероиди или специфична особеност при LED, но нито една хипотеза не е потвърдена. Слабо проучена е ролята на съотношението между андрогените и естрогените върху имунния отговор, както и съответните механизми на действие. Възниква също въпросът, кога се развива хормоналният дисбаланс, тъй като стероидните хормони и имунната система вероятно започват да си взаимодействат още в пренаталния период. Важно е да се отбележи, че много (особено в по-стари проучвания) са изследвани общите фракции на хормоните, а не биоактивните нива, което вероятно влияе върху резултатите. Връзката между пролактинът и активността с LED също остава противоречива. Отговорът на тези теоретични въпроси има смисъл с оглед на разработването на нови терапевтични стратегии, които биха могли да окажат ефект върху протичането на LED и съответно да облекчат състоянието на някои пациенти. Това оправдава и провеждането на допълнителни проучвания, които да изяснят връзката между гонадната функция и LED.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Рашков, Р.** Системен лупус ериматозус. В: Системни заболявания на съединителната тъкан /колагенози/. Под редакцията на Й. Шейтанов и Р. Рашков. *София, ЦИМ*, 1999, 5-6.
2. **Arnalich, F., S. Benito-Urbina, P. Gonzalez-Gancedo, E. Iglesias, E. de Miguel, J. Gijon-Baños.** Inadequate production of progesterone in women with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 31, 1992, 4, 247-251.
3. **Benito Urbina, S., E. Huarte Loza, J. Gijon Baños, F. Arnalich-Fernández.** Hormonal changes in fertile women with quiescent systemic lupus erythematosus. *Ann. Med. Interna.*, 12, 1995, 5, 221-224.
4. **Blanco-Favela, F., G. Quintal-Alvarez, A. Leanos-Miranda.** Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J. Rheumatol.*, 26, 1999, 1, 55-59.
5. **Bynoe, M. S., C. M. Grimaldi, B. Diamond.** Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 97, 2000, 6, 2703-2708.
6. **Cárdenas-Mondragón, G, A. Ulloa-Aguirre, I. Isordia-Salas, V. Goffin, A. Leanos-Miranda.** Elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *J. Rheumatol.*, 34, 2007, 7, 1514-1521.
7. **Chang, D. M., C. C. Chang, S. Y. Kuo, S. J. Chu, M. L. Chang.** Hormonal profiles and immunological studies of male lupus in Taiwan. *Clin. Rheumatol.*, 18, 1999, 2, 158-162.
8. **Costenbader, K. H., D. Feskanich, M. J. Stampfer, E. W. Karlson.** Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.*, 56, 2007, 4, 1251-1262.
9. **Dhafer, Y. Y., K. Chan, B. D. Greenstein, E. de Fougerolles Nunn, M. A. Khamashta, G. R. Hughes.** Impaired estrogen priming of progesterone receptors in uterus of MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Immunopharmacol.*, 22, 2000, 7, 537-545.
10. **Dougados M, Nahoul K, Benhamou L, Jungers P, Laplane D, Amor B.** Study of plasma androgens in women with autoimmune diseases. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 51, 1984, 3, 145-149.
11. **Folomeev, M., M. Dougados, J. Beaune, J. C. Kouyoumdjian, K. Nahoul, B. Amor, Z. Alekberova.** Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 1, 1992, 3, 191-195.
12. **Garcia-Gonzalez, A, L. Gonzalez-Lopez, I. C. Valera-Gonzalez, E. G. Cardona-Munoz, M. Salazar-Paramo, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis, J. I. Gamez-Nava.** Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 22, 2002, 4, 138-141.

13. **Grimaldi, C. M., D. J. Michael, B. Diamond.** Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen-induced lupus. *J. Immunol.*, 167, 2001, 4, 1886-1890.
14. **Härle, P., G. Pongratz, C. Weidler, R. Büttner, J. Schömerich, R. H. Straub.** Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63, 2004, 7, 809-816.
15. **Jiang, J. F., Y. H. Liu, C. X. Zhang.** Sex hormones in female patients with systemic lupus erythematosus. *Zhong. Nan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.*, 30, 2005, 3, 315-317.
16. **Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, Camargo-Coronel A, Fraga A.** High frequency of association of rheumatic/ autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis. Res.*, 3, 2001, 6, 362-367.
17. **Kanda, N., T. Tsuchida, K. Tamaki.** Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 40, 1997, 9, 1703-1711.
18. **Köller, M. D., E. Templ, M. Riedl, M. Clodi, O. Wagner, J. S. Smolen, A. Luger.** Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 63, 2004, 12, 1677-1680.
19. **Macejová, Z., D. Trejbal, M. Oetterová, I. Lazúrová.** Prolactin - a marker of the activity of connective tissue systemic disease? *Vnitr. Lek.*, 54, 2008, 11, 1039-1044.
20. **Mackworth-Young, C. G., A. L. Parke, K. D. Morley, K. Fotherby, G. R. Hughes.** Sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus: a comparison with other disease groups. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 6, 1983, 3, 228-232.
21. **McMurray, R. W.** Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int. Immunopharmacol.*, 1, 2001, 6, 995-1008.
22. **Mok, C. C., C. S. Lau.** Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 9, 2000, 4, 252-257.
23. **Navarro, M. A., A. Vidaller, J. B. Ortolá, M. R. Bonnin, M. V. Pac, I. Moga.** Salivary testosterone levels in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 35, 1992, 5, 557-559.
24. **Petri, M.** Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus.*, 17, 2008, 412-415.
25. **Rastin, M., M. R. Hatef, N. Tabasi, A. Sheikh, J. Morad Abbasi, M. Mahmoudi.** Sex hormones and peripheral white blood cell subsets in systemic lupus erythematosus patients. *Iran. J. Immunol.*, 4, 2007, 2, 110-115.
26. **Rezaieyazdi, Z., A. Hesamifard.** Correlation between serum prolactin levels and lupus activity. *Rheumatol Int.* 26, 2006, 11, 1036-1039.
27. **Shabanova, S. S., L. P. Ananieva, Z. S. Alekberova, I. I. Guzov.** Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 26, 2008, 3, 436-441.
28. **Smiti Khanfir, M., I. Ben Ghorbel, M. Feki, M. Lamloum, A. Mebazaa, M. Miled, M. H. Houman.** Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. A prospective study of 38 cases. *Tunis Med.*, 82, 2004, 6, 512-515.
29. **Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, Mizushima Y, Sakane T.** Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, 99, 1995, 2, 251-255.
30. **Vadacca, M., D. Margiotta, A. Rigon, F. Cacciapaglia, G. Coppolino, A. Amoroso, A. Afeltra.** Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J Rheumatol.*, 36, 2009, 2, 295-297.
31. **Vera-Lastra, O., C. Mendez, L. J. Jara, M. Cisneros, G. Medina, R. Ariza, L. R. Espinoza.** Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J. Rheumatol.*, 30, 2003, 10, 2140-2146.
32. **Vilarinho, S. T., L. T. Costallat.** Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 25, 1998, 6, 1097-1103.
33. **Walker, S. E., C. L. Besch-Williford, D. H. Keisler.** Accelerated deaths from systemic lupus erythematosus in NZB x NZW F1 mice treated with the testosterone-blocking drug flutamide. *J. Lab. Clin. Med.*, 124, 1994, 3, 401-407.
34. **Weidler, C., P. Härle, J. Schedel, M. Schmidt, J. Schölmerich, R. H. Straub.** Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens. *J. Rheumatol.*, 31, 2004, 3, 489-494.
35. **Wisłowska, M., M. Rok, K. Stepień, A. Kukłowska.** Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 28, 2008, 5, 467-473.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ралица Робева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет – София
ул. „Здраве“, № 2, София 1431
E-mail: rali_robewa@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ralitsa Robeva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia, Bulgaria
2, Zdrave Str, Sofia 1431
E-mail: rali_robewa@yahoo.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишещата 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 по 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 книгописа.

Илюстрации и таблици

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

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

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

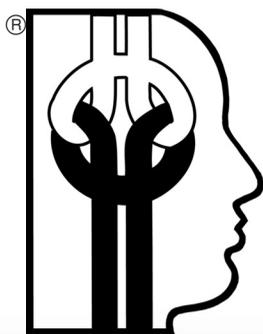
Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ
Отговорен редактор
Румен НИНОВ
© *Първа корица и графичен дизайн*
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

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

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

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

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