



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara),
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),
B. Karanfiski (Scopie), P. Kendall-Taylor (Newcastle
upon Tyne), D. A. Koutras (Athens), G. Krassas
(Thessaloniki), 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:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIII, книжка 4, 2008

Съдържание

Оригинални статии

Петя Каменова, Ангел Маринчев

Зависимост между дебелината на интима-медия на общата каротидната артерия и инсулиновата чувствителност при тип 2 захарен диабет 172

В. Иванов, В. Каменова

Вродена надбъбречнокорова хиперплазия в резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза – представяне на два клинични случая, илюстриращи клиничната хетерогенност на заболяването 183

Обзори

Цветалина Танкова

Гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) – потенциален критерий за скрининг и диагноза на захарен диабет? 193

А. Еленкова, С. Захариева, Г. Кирилов

Макропролактинемия: диагностична и терапевтична стратегия 211

Казуистика

Л. Спасов, Б. Лозанов, В. Пашев, Т. Сечанов, А. Станчева

Случай на тиреотоксична криза при пациент с чернодробна трансплантация 218

Указания за авторите 225

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

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

• Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
• ВИНИТИ/РАН-МунНайке Россия, Москва

ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume XIII, number 4, 2008

Contents

Original articles

Petya Kamenova, Angel Marinchev

Relationship Between Common Carotid Artery Intima-media Thickness and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus 172

V. Ivanov, V. Kamenova

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency – a Report of two Cases Illustrating the Clinical Heterogeneity of the Disease 183

Reviews

Tsvetalina Tankova

Hemoglobin A1c (HbA_{1c}) – a Potential Criterion for Diabetes Screening and Diagnosis? 193

A. Elenkova, S. Zaharieva, G. Kirilov

Macroprolactinemia: Diagnostic and Therapeutic Strategies 211

Casuistics

L. Spassov, B. Lozanov, V. Pashev, T. Sechanov, A. Stancheva

Thyroid Storm After the Liver Transplantation in a Patient with Hepatic Cirrhosis 218

Instructions to Authors 225

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

Зависимост между дебелината на интима-медия на общата каротидната артерия и инсулиновата чувствителност при тип 2 захарен диабет

Петя Каменова, Ангел Маринчев

Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Relationship Between Common Carotid Artery Intima-media Thickness and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus

Petya Kamenova, Angel Marinchev

Department of Diabetology, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Дебелината на интима-медия (IMT) е маркер за ранни атеросклеротични лезии на съдовата стена, а инсулиновата резистентност е значим сърдечно-съдов рисков фактор.

Целта на настоящето проучване беше да се установи асоциацията между дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия (IMT-ССА) и инсулиновата чувствителност (ИЧ) при пациенти с тип 2 захарен диабет (Т2 ЗД). Четиридесет (21 жени, 19 мъже) пациенти с Т2 ЗД на възраст: $58,1 \pm 10,2$ г., давност на диабета: $10,7 \pm 7,8$ г., HbA_{1c} : $7,2 \pm 1,8\%$, BMI: $30,1 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ (средни \pm SD) и 74 лица с нормален глюкозен толеранс (НГТ) съпоставими по антропометрични, метаболитни и клинични показатели с пациентите с Т2 ЗД, бяха включени в това

Abstract

The intima-media thickness (IMT) is a marker for early atherosclerotic vascular wall lesions and insulin resistance is an important cardiovascular risk factor. The aim of the present study was to establish the association between intima-media thickness of the common carotid artery (IMT-CCA) and insulin sensitivity (IS) in patients with type diabetes mellitus (T2 DM pts). Forty (21 females, 19 males) T2 DM pts, age $58,1 \pm 10,2$ yrs, duration of diabetes: $10,7 \pm 7,8$ yrs, HbA_{1c} : $7,2 \pm 1,8\%$, BMI: $30,1 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ (mean \pm SD) and 74 subjects with normal glucose tolerance (NGT) matched on anthropometric, metabolic and clinical parameters to T2 DM pts, were included in that study. Thirty six (19 females, 17 males) mean age $57 \pm 10,1$ yrs participated as a control group in terms of IS and 38 (20 females, 18 males), mean age $57,6 \pm 9,4$ yrs,

проучване. Тридесет и шест (19 жени, 17 мъже) на средна възраст: $57 \pm 10,1$ г. участваха като контролна група по отношение на ИЧ и 38 (20 жени, 18 мъже) на средна възраст: $57,6 \pm 9,4$ г., като контролна група по отношение на ИМТ. Инсулиновата чувствителност беше определена със „златния стандарт“ мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M, mg/kg/min). Дебелината на каротидната интима-медия (CIMT) беше измерена с двуизмерна ехография на по-отдалечената стена на CCA, и на двете: лява (CCAI) и дясна (CCAr).

При пациентите с T2 ЗД ИМТ-CCAI: $0,82 \pm 0,21$ mm и ИМТ-CCAr: $0,76 \pm 0,15$ mm бяха значимо по-високи от ИМТ-CCAI: $0,58 \pm 0,10$ mm и ИМТ-CCAr: $0,59 \pm 0,12$ mm на лицата с НГТ, двете $p < 0,001$. Според медианното ниво на M: $6,118$ mg/kg/min на лицата с НГТ, пациентите с T2 ЗД бяха разделени на две субгрупи: инсулин резистентни (ИР) и инсулин чувствителни (ИЧ). Беше установено, че ИМТ-CCAI: $0,87 \pm 0,20$ mm на ИР пациенти е значимо по-висока в сравнение с ИМТ-CCAI: $0,62 \pm 0,13$ mm на ИЧ пациенти и ИМТ-CCAI: $0,58 \pm 0,10$ mm на лицата с НГТ, двете $p < 0,001$; ИМТ-CCAr: $0,79 \pm 0,14$ mm на ИР пациенти беше значимо по-висока в сравнение с ИМТ-CCAr: $0,67 \pm 0,17$ mm на ИЧ пациенти, $p < 0,05$ и ИМТ-CCAr: $0,59 \pm 0,12$ mm на лицата с НГТ, $p < 0,001$. При унивариантен корелационен анализ ИМТ-CCAI и ИМТ-CCAr сигнификантно обратно корелираха с ИЧ (M), съответно: $r = -0,566$, $p < 0,001$, $r = -0,507$, $p = 0,001$. При стъпковиден множествен линейрен регресионен анализ с ИМТ-CCAI като зависим показател и ИЧ (M) заедно със сърдечно-съдови рискови фактори като независими показатели, ИЧ показва сигнификантна независима асоциация с ИМТ-CCAI при мъжете диабетици, определяйки 38,5 % от нейната вариация.

В заключение, инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като значим фактор за повишената дебелина на интима-медия на общата каротидната артерия

as a control group in terms of IMT. The insulin sensitivity was determined using the „gold standard“: a manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique, expressed as a glucose disposal rate (M, mg/kg/min). Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured by B-mode ultrasonography of the far wall of CCA both: left (CCAI) and right (CCAr).

In T2 DM pts IMT-CCAI: $0,82 \pm 0,21$ mm and IMT-CCAr: $0,76 \pm 0,15$ mm were significantly higher than IMT-CCAI: $0,58 \pm 0,10$ mm and IMT-CCAr: $0,59 \pm 0,12$ mm of NGT subjects, both $p < 0,001$. According to the median level of M: $6,118$ mg/kg/min of NGT subjects, T2 DM pts were divided into two subgroups: insulin resistant (IR) and insulin sensitive (IS). It was established that IMT-CCAI: $0,87 \pm 0,20$ mm of IR pts was significantly higher than the IMT-CCAI: $0,62 \pm 0,13$ mm of IS pts and IMT-CCAI: $0,58 \pm 0,10$ mm of NGT subjects, both $p < 0,001$; IMT-CCAr: $0,79 \pm 0,14$ mm of IR pts was significantly higher than the to IMT-CCAr: $0,67 \pm 0,17$ of IS pts, $p < 0,05$ and IMT-CCAr: $0,59 \pm 0,12$ mm of NGT, $p < 0,001$. In univariate correlation analysis a significant inverse correlation was established between both: IMT-CCAI and IS (M): $r = -0,566$, $p < 0,001$; IMT-CCAr and IS (M): $r = -0,507$, $p = 0,001$. In stepwise multivariate regression analysis with IMT-CCAI as a dependent variable and IS (M) along with cardiovascular risk factors as independent variables, IS showed a significant independent contribution to IMT-CCAI in diabetic males accounting for 38,5% of its variance.

In conclusion, insulin resistance could be considered as an important factor for increased intima-media thickness of the common carotid artery in type 2 diabetic patients. According to our data insulin sensitivity, expressed as a glucose disposal rate, is an independent predictor of carotid intima-media thickness in diabetic males.

при пациенти с тип 2 захарен диабет. Според нашите данни инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза, е независим предиктор на дебелината на каротидната интима-медия при мъжете диабетици.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дебелина на интима-медия на общата каротидна артерия, инсулинова чувствителност, инсулинова резистентност, тип 2 захарен диабет, атеросклероза

През далечната 1979 година Framingham Study изтъква като характерна черта на тип 2 захарен диабет (Т2 ЗД) повишената заболеваемост и смъртност от сърдечно-съдова болест (ССБ) (11). От началото на 21 век Т2 захарен диабет се разглежда като сърдечно-съдово заболяване (6). През 2006 година Международната Диабетна Федерация отбелязва, че сърдечно-съдовата болест е в 70-80% от случаите причина за смърт при лицата с Т2 ЗД. Тя, обаче, предшества с дълги години диагнозата на заболяването, което създава хипотезата за общ предшественик на Т2 ЗД и ССБ (9). Инсулиновата резистентност е този общ предшественик според повечето изследователи и съществен компонент на метаболитния синдром със застрашително нарастваща честота (17). Инсулиновата резистентност е и ключов патогенетичен дефект на тип 2 захарен диабет, също предшестваща с дълги години диагнозата на заболяването (10). Определянето на инсулиновата резистентност би спомогнало за разкриване на хората с повишен риск от развитие на Т2 ЗД и ССБ.

Ранен белег на атеросклерозата е хипертрофията на артериалната стена. Дебелината на интима-медия (IMT) на общата каротидна артерия (ССА) е на настоящия етапнай-добре проученият ехографски маркер за ранни атеросклеротични лезии на съдовата стена. Установено е, че повишената дебелина на интима-медия на каро-

KEY WORDS: common carotid artery intima-media thickness, insulin sensitivity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis

тидната артерия (СІМТ) в по-голяма степен от гуаметъра на лумена е предиктор за сърдечно-съдов риск. Двумерната ултразвукова диагностика на СІМТ е утвърдена като верифицираща техника в клиничните проучвания за атеросклероза и за оценка ефекта на терапевтичните интервенции върху съдовата стена от Американската администрация за храна и лекарства (FDA) (14). Мащабни популационни проучвания разкриват значението на СІМТ за оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови инциденти-миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и сърдечна смърт (5,15). СІМТ е предиктор за сърдечно-съдов риск, както при по-млади (< 50 г), така и при по-възрастни хора (> 50 г) (13). Повишената СІМТ асоциира с повишена честота на сърдечно-съдови усложнения и при високорискови пациенти-със сърдечно-съдови рискови фактори и съществуваща атеросклероза. При 900 лица, с повишен сърдечно-съдов риск, при наблюдение от 2,6 години, са установени 64 сърдечно-съдови инцидента като СІМТ е независим от съществуващите рискови фактори и фамилната обремененост от сърдечно-съдова болест, предиктор за тези инциденти (12). Захарен диабет-тип 2 е еквивалент на исхемична болест на сърцето и сърдечно-съдова болест и пациентите са с четирикратно повишен сърдечно-съдов риск. Инсулиновата резистентност и повишената дебелина на интима-медия на каротидната артерия са

доказани сърдечно-съдови рискови фактори. Следователно е обосновано да се установи дали има корелация между дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия (IMT-ССА) и инсулиновата чувствителност при пациенти с Т2 ЗД.

Цел на настоящето проучване бе да се изследва асоциацията между дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия и инсулиновата чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Четиридесет (21 жени, 19 мъже) пациенти с Т2 ЗД на възраст $58,1 \pm 10,2$ г., дав-

ност на захарния диабет: $10,7 \pm 7,8$ г., HbA_{1c} : $7,2 \pm 1,8\%$ (средни \pm SD) бяха включени в проучването. Най-голям брой от пациентите (12) бяха на лечение с метформин, седем на лечение със СУП, десет на комбинирано лечение – метформин и СУП, четири на инсулиново лечение, шест на комбинирано лечение с инсулин и метформин и един пациент на диетолечение. Осемнадесет пациента бяха на антихипертензивно лечение, седем на лечение със статин и пет на лечение с фибрат. Характеристиката на пациентите с Т2 ЗД според пола е представена на табл. 1А.

Таблица 1А. Характеристика на пациентите с тип 2 захарен диабет (Т2 ЗД) според пола (средни \pm SD)
Table 1A. Characteristics of type 2 diabetes mellitus patients (T2 DM pts) according to the sex (mean \pm SD)

Показатели/ Parameters	Мъже/Males (n=19)	Жени/Females (n=21)
Възраст (гог.)/Age (yrs)	$56,3 \pm 10,6$	$59,8 \pm 10,0$
Давност на ЗД (гог.)/ Duration of DM (yrs)	$8,1 \pm 4,6$	$13,1 \pm 9,3$ *
HbA_{1c} (%)	$7,1 \pm 1,6$	$7,4 \pm 1,9$
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m²)	$30,8 \pm 5,8$	$29,4 \pm 6,0$
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	$101,7 \pm 14,7$	$92,9 \pm 18,7$
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	$5,5 \pm 1,0$	$5,6 \pm 1,0$
HDL холестерол/ HDL cholesterol (mmol/l)	$1,11 \pm 0,29$	$1,18 \pm 0,25$
LDL холестерол/ LDL cholesterol (mmol/l)	$3,5 \pm 0,9$	$3,5 \pm 1,0$
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	$2,1 \pm 1,3$	$2,0 \pm 1,3$
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	134 ± 22	135 ± 20
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	86 ± 11	86 ± 10

* $p < 0,05$ спрямо мъжете-диабетици, * $p < 0,05$ versus diabetic males

Таблица 1Б. Антропометрични, метаболитни и клинични показатели на пациентите с Т2ЗД и лицата с нормален глюкозен толеранс (НГТ)

Table 1B. Anthropometric, metabolic and clinical parameters of T2DM patients and persons with normal glucose tolerance (NGT)

Показатели/ Parameters	Т2ЗДпациенти/T2DM pts	Лица с НГТ/NGT persons
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m ²)	30,1 ± 5,8	30,4 ± 6,1
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	97,1 ± 17,3	97,5 ± 14,1
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	5,6 ± 1,0	5,5 ± 0,8
HDL холестерол/ HDL cholesterol (mmol/l)	1,15 ± 0,32	1,12 ± 0,28
LDL холестерол/ LDL cholesterol (mmol/l)	3,5 ± 0,9	3,3 ± 0,8
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	2,0 ± 1,3	2,2 ± 1,1
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 21	134 ± 18
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	86 ± 11	85 ± 9



Фигура 1. Двумерна ултрасонография за измерване на дебелината на интима-медия на каротидната артерия

Figure 1. B-mode ultrasonography for measurement of intima-media thickness of the carotid artery

Седемдесет и четири лица с нормален глюкозен толеранс (НГТ) и без наследствена обремененост от захарен диабет, съпоставими по антропометрични, метаболитни и клинични показатели с пациентите с Т2 ЗД бяха включени като контроли (Табл. 1Б). Тридесет и шест (19 жени, 17 мъже) на средна възраст: $57 \pm 10,1$ г. участваха като контролна група по отношение на инсулиновата чувствителност и 38 (20 жени, 18 мъже) на средна възраст: $57,6 \pm 9,4$ г., като контролна група по отношение на ИМТ. Критериите за изключване бяха прекаран миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност, тежка артериална хипертония, прекаран мозъчен инсулт, прояви на мозъчно-съдова болест и наличие на атеросклеротична плака на каротидната артерия, и периферна съдова болест.

Инсулиновата чувствителност бе измерена чрез двучасова мануална хиперинсулинемична (скорост на инсулинова инфузия $40 \text{ mU} / \text{m}^2 / \text{min}$) еугликемична (плазмена глюкоза 5 mmol/l) кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза M (mg/kg/min) през последните 30 мин. на кламп теста (1). Определянето на ИМТ бе извършено чрез двуизмерна ехография с висока разделителна способност в реално време (*B mode, high resolution, real time ultrasonography, Ultrasonix, linear array transducer, Math Software 2.2.7*). Измерването на ИМТ бе извършено на по-отдалечната стена на общата каротидна артерия-лява (ССА1) и дясна (ССАг), на разстояние 1 см проксимално от бифуркацията, в латерална позиция (2) (Фиг. 1).

Статистическият анализ бе извършен с компютърна статистическа програма SPSS-14,0 и включваше вариационен анализ (Student's t-test), унивариантен корелационен анализ (Pearson) и стъпковиден forward множествен линеарен регресионен анализ. За сигнификантно бе прието ниво на значимост $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Дебелината на интима-медия на лявата каротидна артерия (ИМТ-ССА1) и дясната каротидна артерия (ИМТ-ССАг) на пациентите с Т2 ЗД бяха значимо по-високи в сравнение с ИМТ-ССА1 и ИМТ-ССАг на лицата с НГТ (Табл. 2). Инсулиновата чувствителност (M) на пациентите с Т2 ЗД бе значимо по-ниска от тази на лицата с нормален глюкозен толеранс. Според медианното ниво на M $6,118 \text{ mg/kg/min}$ на лицата с НГТ, пациентите с Т2 ЗД бяха разделени на две субгрупи: инсулин чувствителни (ИЧ) $M > 6,118 \text{ mg/kg/min}$ и инсулин резистентни (ИР) $M < 6,118 \text{ mg/kg/min}$. ИМТ-ССА1 и ИМТ-ССАг на ИР пациенти бяха сигнификантно по-високи както от тези на ИЧ пациенти, така и от ИМТ-ССА1 и ИМТ-ССАг на лицата с НГТ, докато липсваше значима разлика в ИМТ-ССА1 и ИМТ-ССАг между ИЧ пациенти и лицата с НГТ. Данните са представени на табл. 2.

Установихме сигнификантна обратна корелационна зависимост между инсулиновата чувствителност (M) и ИМТ-ССАг $r = -0,507$, $p = 0,001$ и между M и ИМТ-ССА1 $r = -0,566$, $p < 0,001$ при пациентите с Т2 ЗД. При жените диабетци не бе установена сигнификантна корелационна зависимост между СИМТ и ИЧ (M). При мъжете диабетци бе установена значима асоциация както между СИМТ и M , така и с традиционните сърдечно-съдови рискови фактори (Табл. 3). Стъпковиден множествен линеарен регресионен анализ метод forward, с ИМТ-ССА1 като зависим показател и инсулиновата чувствителност (M) с посочените сърдечно-съдови рискови фактори като независими показатели, изтъкна инсулиновата чувствителност като независим предиктор на ИМТ-ССА1, определяйки 38,5% (R^2) от нейната вариация при мъжете диабетци (Табл. 4).

Таблица 2. Инсулинова чувствителност (М) и дебелина на интима-медия на лявата каротидна артерия (IMT-CCAI) и дебелина на интима-медия на дясната каротидна артерия (IMT-CCAr) при всички пациенти с тип 2 захарен диабет (Т2 ЗД), субгрупи- инсулин чувствителни (ИЧ) пациенти и инсулин резистентни (ИР) пациенти и лицата с нормален глюкозен толеранс (НГТ) (средни±SD)).

Table 2. Insulin sensitivity (M) and intima-media thickness of the common carotid artery-left (IMT-CCAI) and intima-media thickness of the common carotid artery-right (IMT-CCAr) in all type 2 diabetic mellitus (T2 DM) patients, subgroups: insulin sensitive (IS) patients and insulin resistant (IR) patients and normal glucose tolerance (NGT) subjects (mean±SD).

Показатели/ Parameters	Всички Т2 ЗД пациенти/All T2 DM patients	ИР Т2 ЗД пациенти/IR T2 DM patients	ИЧ Т2 ЗД пациенти/IS T2 DM patients	Лица с НГТ/ NGT subjects
М (mg/kg/min)	4,430±3,137**	3,103 ± 1,404	9,428 ± 3,135	5,874±2,441
IMT-CCAI (mm)	0,819 ± 0,211*	0,869 ± 0,198*	0,621 ± 0,132	0,583 ± 0,101*
IMT-CCAr (mm)	0,762 ± 0,146*	0,791±0,139**	0,672 ± 0,166	0,591 ± 0,123*

* p<0,001 спрямо лицата с НГТ, ИЧ Т2 ЗД пациенти и ИР Т2 ЗД пациенти, ** p<0,05 спрямо лицата с НГТ и ИЧ Т2 ЗД пациенти

* p< 0,001 versus NGT subjects; IS T2 DM patients and IR T2 DM pts, ** p< 0,05 versus NGT subjects and IS T2 DM pts

Таблица 3. Сигнификантна корелационна зависимост между IMT-CCAI и традиционни сърдечно-съдови рискови фактори при мъжете диабетици (Pearson корелационен анализ).

Table 3. Significant correlation between IMT-CCAI and traditional cardiovascular risk factors in diabetic males (Pearson correlation analysis).

Фактори/Factors	IMT-CCAI	
	r	p
Възраст/Age	0,570	0,011
Инсулинова чувствителност (М)/ Insulin sensitivity (M)	-0,665	0,002
Давност на Т2 ЗД/ Duration of T2 DM	0,492	0,032
Обиколка талия/ Waist circumference	0,593	0,007
Общ холестерол/Total cholesterol	0,490	0,033
LDL холестерол/LDL cholesterol	0,557	0,016
Индекс на телесна маса/ Body mass index	0,554	0,017
Систолично АН/ Systolic blood pressure	0,626	0,004
Диастолично АН/ Diastolic blood pressure	0,549	0,015

ОБСЪЖДАНЕ

Дебелината на интима-медия на лявата и дясна каротидна артерия на пациентите с Т2 ЗД беше сигнификантно по-висока в сравнение с тази на лицата с нормален глюкозен толеранс. Значимо по-висока CIMT се наблюдава и при новооткрити диабетици, което показва, че давността на захарния диабет не е фактор, повлияващ CIMT (3). Установена е само тенденция за нарастване на средната и максимална CIMT, както и намаление на диаметъра на лумена на каротидната артерия с влошаване на глюкозния толеранс (8, 16). При хиперинсулинемични индивиди (инсулин на гладно >

Таблица 4. Стъпковиден множествен линеарен регресионен анализ (метод forward) на зависимостта на IMT-CCAI от инсулиновата чувствителност (M) при диабетичите мъже.

Table 4. Stepwise multiple regression analysis (method forward) of dependence of IMT-CCAI on insulin sensitivity (M) in diabetic males

Коефициенти/ Coefficients ^{a)}

Модел/ Model		Нестандартизирани коефициенти/ Unstandardized coefficients /		Стандартизирани коефициенти / Standardized coefficients		Sig
		B	Std. Error	Beta	t	
1	(Constant)	1,032	,075		13,788	,000
	M	-,037	,012	-,620	- 3,064	,008

a Зависим показател IMT-CCAI, Dependent Variable: IMT-CCAI

15 и на 2ч. след нахранване > 45 mIU/l) с различна степен на глюкозен толеранс-нормален, нарушен и захарен диабет, на възраст – 40-60 години, и контроли с нормален инсулин и без захарен диабет, IMT на лявата каротидна артерия на гиперинсулинемичните лица ($0,93 \pm 0,39$ mm) и на лицата с нормален глюкозен толеранс ($0,57 \pm 0,13$ mm) е без значима разлика с тази на пациентите с T2 ЗД и лицата с НГТ, включени в нашето проучване (8). Значение за CIMT има гиперинсулинемията, респективно инсулиновата резистентност, а не нивото на кръвната захар, респективно степента на глюкозния толеранс (8, 16).

Корелационният анализ установи сигнификантна обратна корелационна зависимост между дебелината на интима-медия на лявата и дясна каротидна артерия и инсулиновата чувствителност (M). Значима асоциация бе налице между CIMT и добре известните сърдечно-съдови рискови фактори-възраст, индекс на телесна маса, обиколка на талията, систолично и диастолично артериално налягане, общ холестерол, LDL холестерол, а при мъжете диабетичи и давността на захарния диабет.

Не установихме значима корелационна зависимост между CIMT и гликирания хемоглобин, което е в подкрепа на горепосочените данни за значението на степента на глюкозния толеранс и кръвната захар за CIMT (8,16). Повишената CIMT и инсулиновата резистентност са доказани сърдечно-съдови рискови фактори и тяхното определяне би спомогнало за откриването и своевременно лечение на индивидите с повишен сърдечно-съдов риск. Това обяснява проучванията, изследващи зависимостта между тях, която е дискутабилна. Данните за асоциация между инсулиновата чувствителност, респективно инсулинова резистентност и дебелината на интима-медия на каротидната артерия са противоречиви, което се определя главно от характеристиката на изследваните лица и в голяма степен от метода за определяне на инсулиновата чувствителност. Като верифицираща техника за CIMT в клиничната практика и изследователска дейност е утвърдена двуизмерната ултразвукова диагностика с висока разделителна способност в реално време като лесно достъпен, изпълним и прецизен неинвазивен in-vivo

метод. Различни са сегментите на измерване и начина на представянето им като средна или максимална дебелина. В нашето проучване са представени данните за асоциация на IMT на лявата каротидна артерия, измерена по описания метод. Различни са способите, обаче, за определяне на инсулиновата чувствителност. В малко проучвания е приложен директния метод с определяне на M, индекса на инсулинова чувствителност (ISI) или ендогенната глюкозна продукция поради трудоемкостта и сложността на кламп техниката. Почесто са прилагани индексите на инсулинова чувствителност-плазмен инсулин, количествен индекс на инсулинова чувствителност (QUICKI), хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR).

В нашето проучване бе извършено директно определяне на инсулиновата чувствителност (M). Инсулин резистентните пациенти с T2 захарен диабет имаха сигнификантно по-висока IMT и на двете каротидни артерии в сравнение с тези на ИЧ пациенти с T2 ЗД и лицата с нормален глюкозен толеранс. Множественият линеарен регресионен анализ с IMT-CCA1 като зависим показател и известните сърдечно-съдови рискови фактори-инсулинова чувствителност, възраст, давност на захарния диабет, индекс на телесна маса, обиколка на талия, систолично и диастолично артериално налягане, общ и LDL холестерол, показали значима корелационна зависимост с IMT-CCA1, разкри като независим предиктор на CIMT при мъжете диабетици инсулиновата чувствителност, която самостоятелно определяше 38,5% от вариацията ѝ. Нашите данни разкриват зависимост от пола асоциация между ИЧ и CIMT. Единствената разлика между двата пола беше давността на захарния диабет, която бе значимо по-голяма при жените диабетици, но не показва корелация с CIMT, докато при мъжете диабетици бе налице такава. Асоциацията между M и CIMT при тях, обаче, бе независима от давността на захарния диабет, поради което

приемаме, че полът е фактор, който повлиява асоциацията между инсулиновата чувствителност и дебелината на интимамедия на каротидната артерия. По-тежка атеросклероза се наблюдава при мъжкия пол в сравнение с женския (16). В първата студия, която изтъква инсулиновата чувствителност като независим предиктор на CIMT, тя е определена с кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза (M). Инсулиновата чувствителност е независим предиктор и на диаметъра на лумена на каротидната артерия. (19). В Япония при лица с тип 2 захарен диабет на подобна средна възраст-54 години с изследваните от нас диабетици, инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника и изразена с ISI (M/ steady state плазмен инсулин x 100) е независим предиктор на IMT на каротидната и феморална артерия. Инсулиновата чувствителност определя 34,7% от вариацията на CIMT при множествен регресионен анализ с участието на традиционни сърдечно-съдови рискови фактори и е независим фактор за развитие на атеросклероза при тип 2 захарен диабет (7). При новооткрити диабетици, CIMT сигнификантно корелира с HOMA-IR, отношението талия/ханш, триглицеридите, общият холестерол, инсулинът на гладно и C реактивен протеин като възрастта и полът не са фактори, повлияващи тази асоциация (3). При лица с нормален глюкозен толеранс, нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет, максималната CIMT негативно корелира с QUICKI. Тежка атеросклероза (максимална IMT \geq 1,2 mm) се отбелязва при 11% от най-високия тертил на QUICKI, 36% при средния и при 33% от ниския. Тя е значимо по-висока при мъжкия пол – 41% от мъжете и само 16% от жените (16).

Мащабни проучвания, включващи голям брой лица без захарен диабет, установяват асоциация между инсулиновата резистентност, изразена чрез индексите и CIMT, но разкриват значението на метаболитния синдром. В епидемиологично про-

учване, включващо 5810 участника на възраст 45-84 години, НОМА-IR корелира с ИМТ, но тази асоциация не е независима от компонентите на метаболитния синдром. Определянето на НОМА-IR не допринася за определяне риска от развитие на субклинична атеросклероза (4). При 1771 лица от бялата раса, НОМА-IR е независим предиктор за средната СИМТ след нагласяване за възраст и компонентите на метаболитния синдром. Инсулиновата резистентност, обаче, не е независим предиктор за развитието на атеросклеротична плака и самостоятелно не определя тежестта на атеросклерозата. Асоциацията между инсулиновата резистентност и развитието на атеросклеротичната плака и тежестта на атеросклерозата, се определя от компонентите на метаболитния синдром (18).

В заключение, инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като значим фактор за повишената дебелина на интима-медия на каротидната артерия при пациенти с тип 2 захарен диабет. Пациентите с ниска инсулинова чувствителност имат повишена дебелина на каротидна интима-медия и би трябвало да бъдат третираны като лица с повишен сърдечно-съдов риск и своевременно лекувани. Според нашите данни, инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза е независим предиктор на дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия при мъжете диабетици.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменова, П., Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска. Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника. *Ендокринология*, 9, 2004, 2, 81-88.
2. Маринчев, А., Ю. Петрова. Измерване на интима-медия дебелината на каротидната артерия в комплексната оценка на кардио-васкуларния риск. *Ендокринология*, 9, 2004, 3, 138-145.
3. Ahmad, J., F. Ahmed, M. A. Siddiqui et al. Inflammatory markers, insulin resistance and carotid intima-media thickness in North-Indian type 2 diabetic subjects. *J Assoc Physicians India*, 55, 2007, 693-699.
4. Bertoni, A. G., N. D. Wong, S. Shea et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 30, 2007, 11, 2951-2956.
5. Bots, M. L., A. W. Hoes, P. J. Koudstaal et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 96, 1997, 1432-1437.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2001, 19, 2486-2497.
7. Fujiwara, S., M. Emoto, M. Komatsu et al. Arterial wall thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Atheroscler Thromb*, 10, 2003, 4, 246-252.
8. Hidvegi, T., F. Szatmari, K. Hetesi et al. Intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with hyperinsulinaemia (insulin resistance). *Diabetes Nutr Metab*, 16, 2003, 3, 139-144.
9. Hu, F. B., M. J. Stampfer, S. M. Haffner et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1129-1134.
10. Kahan, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46, 2003, 3-19.
11. Kannel, W. B., D. L. McGee. Diabetes and cardiovascular diseases. *The Framingham Study. JAMA*, 241, 1979, 2035-2038.
12. Kitagawa, K., H. Hougaku, H. Yamagami et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. *Cerebrovasc Dis*, 24, 2007, 1, 35-42.

13. Lorenz, M. W., S. von Kegler, H. Steinmetz et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*, 37, 2006, 1, 87-92.

14. Ludwig, M., A. von Petzinger-Kruthoff, M. von Buquoy and K. O. Stumpe. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to atherosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med*, 24, 2003, 3, 151-152.

15. O'Leary, D. H., J. F. Polak, R. A. Kronmal et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study. Collaborative research Group. *N Engl J Med*, 340, 1999, 14-22.

16. Rajala, U., M. Laakso, M. Paivansalo et al. Low insulin sensitivity measured by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima-media thickness of the carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 11, 5092-5097.

17. Reaven, G. M. Banting lecture: 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1988, 12, 1595-1607.

18. Sourij, H., I. Schmoelzer, P. Dittrich et al. Insulin resistance as a risk factor for carotid atherosclerosis: a comparison of the Homeostasis Model Assessment and the short insulin tolerance test. *Stroke*, 39, 2008, 4, 1349-1351.

19. Wohlin, M., J. Sundstrom, J. Arnlov et al. Impaired insulin sensitivity as an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis*, 170, 2003, 1, 181-185.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ

Университетска специализирана болница
за активно лечение по ендокринология
„Акад. Ив. Пенчев“, ул. Дамян Груев 6,
София 1303, E-mail: kamenovap@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamnova, MD, PhD
University Specialized Hospital for active
treatment in endocrinology „Acad. Iv. Penchev“,
6 D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria
E-mail: kamenovap@abv.bg

Вродена надбъбречнокорова хиперплазия в резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза – представяне на два клинични случая, илюстриращи клиничната хетерогенност на заболяването

В. Иванов, В. Каменова

Клиника по Ендокринология, Военномедицинска академия – София

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency – a Report of two Cases Illustrating the Clinical Heterogeneity of the Disease

V. Ivanov, V. Kamenova

Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) е група от няколко автозомно-рецесивно унаследяващи се нарушения в биосинтезата на надбъбречните стероидни хормони, като дефицита на 21-хидроксилазата обхваща приблизително 90-95% от всички случаи. Представяме два клинични случая илюстриращи две от формите на този ензимен дефицит. Първият от тях е мъж страдащ от класическа форма с проста вирилизация, изявила се в детството с преждевременна поява на пубертет, изоставане в растежа и хормонална конституция характерна за дефицит на ензима 21-хидроксилаза. Вторият клиничен случай представлява жена с некласическа форма на

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) describes a group of autosomal recessive disorders of cortisol biosynthesis. 21-hydroxylase deficiency is the cause of about 90-95% of CAH cases. Here we describe two case reports illustrating two clinical forms of the disease. The first one is a man with the classic simple virilizing form, which presented with pubertas praecox, short stature and hormonal constellation of 21-hydroxylase deficiency. The second case presents a woman with nonclassic form of the disease, who has irregular menstrual cycle, hirsutism and acne, and who has been diagnosed with hormonal and genetic analysis. In this issue we provide a brief overview of the pathophysiology, genetic, diagnostic and therapeutic aspects of the disease.

заболяването изявила се с нередовен менструален цикъл, акне и хирзутизъм, доказан чрез хормонални изследвания и молекулярно-генетичен анализ. В статията накратко се обсъждат патофизиологичните, молекулярно-генетичните, диагностичните и терапевтичните аспекти на заболяването.

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

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

Заболяването е описано през 19^{ти} век, но до по-пълното разбиране за него се достига едва в средата на 20^{ти} век, когато Bongiovanni и Root описват автозомно-рецесивното му унаследяване и естеството на хормоналните промени (2). През 1984 White, New и Dupont съобщават за първи път, че причина за заболяването е мутация в гена за CYP21 (25). ВНХ резултат от дефицит на ензима 21-хидроксилаза се характеризира с дефицит на кортизол, с или без дефицит на алдостерон и с излишък на андрогени.

Данните от скрининга на приблизително 6,5 милиона новородени за този ензимен дефицит, извършван в 13 държави (САЩ, Франция, Италия, Нова Зеландия, Япония, Обединеното Кралство, Бразилия, Швейцария, Швеция, Германия, Португалия, Канада и Испания) показват усреднена заболеваемост от 1:15000 живородени деца с класическа форма на заболяването. Счита се, че носителите на класически мутации са 1 на 60 индивида (19, 24). Форма-

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

та със загуба на сол представлява 67% от всички случаи на ВНХ, а формата с проста вирилизация – 33% (19). Некласическите форми на заболяването се срещат с честота от 1:100 според молекулярен скрининг на алелите на гена за 21-хидроксилазата проведен сред хетерогенна популация в Ню Йорк, което го прави най-честото автозомно рецесивно заболяване. Съществуват етнически групи, в които некласическите форми на този генетичен дефект се срещат по-често: при евреите Ешкенази честотата е 1:27, при испанците – 1:40, при славяните – 1:50 и при итало-американците 1:300 (20).

Генът за 21-хидроксилазата се намира върху 6-тата хромозома в локуса 6p21,3 в рамките на главния комплекс за тъканна съвместимост, в съседство и редуващ се с гените C4B и C4A, кодиращи четвъртия компонент на системата на комплемента (12, 4). Съществуват два високохомоложни гена за 21-хидроксилаза, резултат от дупликация при предшествениците на човека: активен ген CYP21A2 (CYP21B) и неактивен псевдоген CYP21A1P (CYP21A, CYP21P) (8). ВНХ е уникално генетично заболяване поради факта, че над 90% от мутантните алели са получени чрез рекомбинации (неравномерен кросинговър) между двата гена (27). В по-малък процент от случаите се касае за генна конверсия – присъс-

тваща в псевдогена последователност с фатални последици се прехвърля върху активния ген, като последният вече не кодира нормален ензим (14). Високата честота на рекомбинациите, може индиректно да се дължи и на разположението на гена в рамките на ГКТС (Главен комплекс на тъканната съвместимост) (25). Повечето пациенти са хетерозиготни по отношение на два мутантни алела, като клинично изявеният фенотип се дължи на най-слабо засегнатият алел, т.е. на остатъчната ензимна активност.

Ензимът 21-хидроксилаза катализира хидроксилирането на прогестерона до дезоксикортикостерон при процесите на синтез на минералкортикоиди и на 17-ОН прогестерона до 11-дезокортизол при синтеза на кортизол. Патофизиологията на ВНХ, развиваща се в резултат от 21-хидроксилазна недостатъчност е тясно свързана със степента на ензимния дефицит. Дефектът в кортизоловата синтеза води до компенсаторно повишение на хипофизарната секреция на АКТХ и кортикотропин-рилизинг хормон от хипоталамуса, поради отпадане на негативната обратна връзка (14). Това, от своя страна води до хиперплазия на надбъбречните жлези и повишена синтеза на метаболити от ензимните реакции преди блока: 17-ОН прогестерон, прогестерон и андрогени. В случаите на тежък ензимен дефицит се засяга и синтезата на алдостерон. Това води до загуба на натриеви и хлорни йони, вода и повишение на плазмените калиеви йони съпроводени с повишени нива на ренин. Водно-солевите нарушения се засилват и поради факта, че натрупаните преди ензимния блок прогестерон и 17-ОН прогестерон имат антиминералкортикоидно действие. Освен това S. Nimkarn и сътр. (18) установяват, че дори при леките форми на ензимен дефицит, когато няма данни за нарушение във водно-солевата обмяна съществува дискретно нарушение в синтезата на минералкортикоидите, така че

е необходимо по-високо ниво на плазмен ренин, което да доведе до адекватна секреция на алдостерон за поддържане на натриевата реабсорбция. Напоследък се натрупват данни, че нарушения във функцията на надбъбречната кора водят до нарушения във функционирането и на медулата, което се дължи на нарушеното и формиране в условията на ензимния дефицит (5).

Въз основа на клинични, хормонални и молекулярно-генетични критерии се разграничават три форми на ВНХ вследствие на 21-хидроксилазен дефицит: класическа форма със загуба на сол, класическа форма с проста вирилизация и некласически форми (16), чиито основни характеристики са представени в таблица 1 (по Kronenberg) (11).

Некласическите форми на заболяването се характеризират с изразена хетерогенност. Обща характеристика на всички описани до сега клинични форми е хиперандрогенемията, която е изявена в различна степен и на различна възраст. Тежестта ѝ е различна: хирзутизъм, акне, менструални нарушения, по-рядко хипертрофия на клитора, когато заболяването се изявява в педиода на юношеството или хирзутизъм със или без менструални нарушения, ановулация стерилитет или повтарящи се спонтанни аборти при изява в зряла възраст. Това поставя значителни трудности при диференцирането на ВНХ от синдрома на поликистозните яйчници и идиопатичния хирзутизъм (1). Dewailly прави опит да раздели жените с некласически форми на ВНХ в 3 клинични фенотипа:

1. Подобен на синдрома на поликистозните яйчници (хирзутизъм, менструални нарушения).

2. Изолиран хирзутизъм без менструални нарушения.

3. Криптогенни форми – липсват белези на хиперандрогенемия и нарушение на фертилитета (7).

Счита се, че фенотипната характеристика на 21-хидроксилазния дефицит корелира с най-леко мутиралният ген и съот-

Таблица 1. Клинични форми на 21-хидроксилазен дефицит.

Клинични форми (фенотип)	Класическа форма със загуба на сол	Класическа форма с проста вирилизация	Некласическа форма
Възраст при поставяне на диагнозата	Новородени до 6 месец	Новородени до 2 години (момчета) 2-4 години (момчета)	Деца, юноши, възрастни
Гениталии	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани	Мъже-нормални; Жени-вирилизирани или нормални.
Заболеваемост	*1:15000		**1:100
Хормони			
Алдостерон	Понижен	Нормален	Нормален
Ренин	Повишен	Нормален или повишен	Нормален
Кортизол	Понижен	Понижен	Нормален
17-ОН прогестерон	>5000 nmol/L	От 2500 до 5000 nmol/L	От 500 до 2500 nmol/L (АКТХ стимулация)
Тестостерон	Повишен	Повишен	Вариращ или повишен
Растеж	Понижение на ръста до - 2 до -3 SD	Понижение на ръста до - 1 до -2 SD	Вероятно нормален
Активност на 21-хидроксилазата (% от активността на нормалния ензим)	0%	1%	20% до 50%
Най-често срещани мутации	Делеции, конверсии, nt656gG110Δ8nt, R356W1236N, V237E, M239K, Q318X	I172N nt656g	V281L P30L

* По данни на S. Pang и A. Clark (3).

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

АКТХ – адренкортикотропен хормон; SD – стандартно отклонение

ветно с остатъчната ензимна активност. Известен брой изследвания сочат, че степента на съответствие между фенотип и генотип е най-голяма при болни с тежките и най-леките форми на заболяването, като по-слабо съответствие им

а при умерено тежките варианти (10, 21). Причини отговорни за липсата на пълно съвпадение между генотип и фенотип могат да бъдат: наличието на мутациите I172N и I172N; често наблюдаваното разнообразие от мутации при болни, които са със

Table 1. Clinical forms of 21-hydroxylase deficiency.

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

* After S. Pang and A. Clark (19).

** After PW Speiser and al. (20).

ACTH, Adrenocorticotrophic hormone; SD, standard deviation.

табни хетерозиготи; възможността за наличие на нови неразпознати до сега мутации; генетични вариации в активността на екстраадrenalната 21-хидроксилаза или в рецепторната чувствителност към кортикостероидите (10, 26).

В настоящата статия представяме два клинични случая на пациенти с 21-хидроксилазен дефицит, насочени към клиника по Ендокринология на ВМА за терапевтично прецизиране.

Клиничен случай 1:

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

От статуса – без патологични промени, пенис и тестиси – с размери в рамките на нормата, измерва се по-нисък ръст – 162 см.

От направените хормонални изследвания се установи: повишен прогестерон – 88,2 pmol/l (норма 0,2-2,5 pmol/l), тестостерон на горна граница на нормата – 20,7 pmol/l (норма 4,65 – 21,7 pmol/l); горно-граничен дехидроепиандростерон-сулфат (ДХЕАС) – 10,4 pmol/l (норма 3,6 – 11,9 pmol/l); леко повишен 17-ОН прогестерон 1,3 ng/ml (норма 0,1 – 1,2 ng/ml); понижено базално ниво на кортизола – 113,0 pmol/l (норма 260 – 720 pmol/l), а на АКТХ – леко повишени – 5,1 mIU/l (норма 1,49 – 4,99 mIU/l), серумен калий – 4,7 mmol/l (норма 3,5 – 5,5 mmol/l), серумен натрий – 145 mmol/l (норма 136-150 mmol/l). От урината – натриурия от 140 mmol/l (норма 40 - 220 mmol/l) и калиурия от 22 mmol/l (норма 25 – 122 mmol/l). Оралният глюкозотолерантен тест с едновременно изследване на СТХ, който се проведе с цел да се оцени както

възлехигратната обмяна, така и соматотропната секреция показва парадоксално повишение на СТХ с максимум на 60 мин: от 0,3 на 0 мин до 6,1 на 60 мин и 4,0 на 120 мин, но без да се надхвърля нормата от 20 на фона на нормален глюкозен толеранс.

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

Получените клинични и параклинични данни показаха, че дозата на заместителното лечение е недостатъчна (повишен 17-ОН прогестерон и АКТХ), поради което се започна приложение на 10 мг Преднизолон дневно. Препоръчано бе повторно изследване на 17-ОН прогестерон и андростендион след 1 месец.

Клиничен случай 2:

Жена на 30 г. постъпила в клиниката за контролни изследвания и продължаване на лечението. Анамнестично съобщава, че е дете родено от втора бременност, като първата е завършила със спонтанен аборт. До пубертета не е имала оплаквания. Менархе е настъпило на 13 годишна възраст, без в последствие да се установи редовен менструален цикъл. С цел регулирането му на 19 годишна възраст е започнала лечение с ниско дозирани орални контрацептиви, които са имали ефект докато трае приемът им. В последствие, на възраст около 25 години се засилило мъховидното окосмяване по лицето и се появило акне. По това време пациентката е живееела в Германия. Направила е консултация с проф. Захрaдник от Клиника по Ендокринология и Репродуктивна медицина към Университетската Клиника по гинекология – Фрайбург. От направените хормонални изследвания се установяват повишени нива на ДХЕАС, тестостерон и 17-ОН прогестерон и понижена концентрация на кортизол. Проведено е молекулярно-генетично изследване, което установява точкова

мутация в екзон 8 засягаща кодон 318 (CAG→TAG), при която се генерира стоп-кодон (Gnl318X). Мутацията се намира в хетерозиготно състояние. Въз основа на тези данни е приета диагнозата ВНХ поради дефицит на ензима 21-хидроксилаза и е започнато лечение с Дексаметазон в доза 0,25мг./дневно и Андрокур. Тъй като последният е добел до преустановяване на менструалния цикъл на пациентката, той е бил заменен с Диане 35. Няма анамнестични данни за фамилна обремененост. Статусът на пациентката е нормален, ръст – 167см, тегло 67кг, към момента на преглед е без данни за повишено окосмяване и акне. От направените изследвания в клиниката се установиха нормални стойности на ЛХ – 3,8 IU/l, ФСХ – 3,3 IU/l, ДХЕАС – 3,6 pmol/l, Тестостерон – 0,4 pmol/l, Естрадиол – 121 pmol/l и 17-ОН прогестерон – 0,8 ng/ml, леко повишен АКТХ – 5,52 mIU/l, Пролактин – 451 mIU/l (норма 80-500 mIU/l), понижени нива на кортизол – в 8:00 часа – 50 pmol/l, в 20:00 часа 94,4 pmol/l (норма 260 – 720 pmol/l). РААС в хода на ортостатична проба: алдостерон - легнала – 107 pmol/l (норма 21,9 – 199 pmol/l), след 2 часа ходене - 230 pmol/l (норма 83,1 – 983,3 pmol/l), плазмена ренинова активност – легнала 0,9 ng/ml/h (норма 0,2 – 2.8 ng/ml/h), след 2 часа ходене – 2,2 ng/ml/h (норма 1,5 – 5,7 ng/ml/h). Серумен натрий – 144 mmol/l, калий – 4,8 mmol/l, натриурия – 34 mmol/l и калиурия – 83 mmol/l.

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

Клиничният статус, биохимичните и хормоналните изследвания (нормално ниво на 17-ОН прогестерон) показаха, че дозировката на кортикостероидното лечение е достатъчна и бе препоръчано на пациентката да продължи назначеното лечение, като контролни изследвания е удачно да се проведат отново след 6 месеца.

Дискусия

В настоящата статия представяме два клинични случая, които илюстрират различни клинични форми на 21-хидроксилазен дефицит. Диагнозата на ВНХ резултат от недостатъчност на ензима 21-хидроксилаза се базира на клиничната картина, лабораторните данни и молекулярно-генетичният анализ. При пациент 1 считаме, че се касае за класическа форма на проста вирулизация, като мотивите за това са: ранната изява на болестта – около 3 годишна възраст и признаците на преждевременен пубертет, резултат от повишеното ниво на андрогените: ранно пубархе и нарастване на половия член. Постепенно изявило се изоставане в растежа вероятно се дължи на ранно затваряне на епифизарните фузи, като резултат от високите нива на половите хормони. Друга възможна причина за това е по-високата доза на препарата, с който е провеждано заместителното лечение, тъй като кортикостероидите предизвикват потискане в отделянето на растежния хормон (17), но за това липсва конкретна информация от медицинската документация. Липсата на данни за кризи със застрашаваща живота дехидратация, хипонатриемия и хиперкалиемия правят диагнозата ВНХ със загуба на сол малко вероятна, а нормалното артериално налягане отхвърля вероятността да се касае за 11-α хидроксилазен дефицит. Данните за преждевременно полово развитие диференцират конкретния случай от всички останали ензимни дефекти свързани с изява на мъжки псевдохермафродитизъм. Хормоналното изследване показващо повишени нива на андрогените, ниските нива на кортизола и характерно повишения метаболит преди ензимният блок – 17-ОН прогестерон правят диагнозата сигурна.

За разлика от клиничен случай 1 при клиничен случай 2 се касае за късна изява на неклассическа форма на 21-хидроксилазен дефицит. Към нея насочват няколко факта:

поява на симптомите резултат от андрогенен излишък след пубертетното развитие, нормалните женски гениталии, липсата на изостаиване в растежа, повишените нива на тестостерон, андростендион и 17-ОН прогестерон при поставяне на диагнозата и регрес на всички симптоми и признаци след започване на заместително лечение с Дексаметазон. Тук е проведено молекулярно-генетично изследване, като резултатите показват наличие на мутантен ген (Q318X), който води до пълна загуба на ензимна активност в продукта на мутантния алел (26). Вероятно поради факта, че мутацията се намира в хетерозиготно състояние с алел кодиращ ензим с нормална активност, фенотипните изяви на болестта при пациентката са по-леки.

Стимулационен тест със синтетичен АКТХ (Синактен) с измерване на 17-ОН прогестерона на 0, 20, 30 и 60 минута (1, 26) е един от основните методи за изследване, особено при наличие на несигурни данни за диагнозата или за отхвърляне на други ензимни дефицити в синтеза на стероидните хормони. Той би помогнал да се отдиференцират жените със синдром на поликистозните яйчници, които дават фалшиво положителни резултати при изследване на базален 17-ОН прогестерон, поради ексцесивната му секреция от овариите. Степента на повишение на 17-ОН прогестерона се оценява с помощта на номограми, но според някои автори то не корелира с точно определена мутация (15, 3). Лечението се основава на заместване с глюкокортикоиди при всички болни с класическа форма на заболяването и при симптоматичните пациенти с неklasическа форма. Такова лечение се провежда и при двамата пациенти. Физиологичната дневна секреция на кортизола е приблизително 6 мг/кв. м. (9, 13). Препарат на избор в детската възраст е хидрокортизон в дневна доза от 12-18 мг/кв. м (14). При възрастни могат да се прилагат и препарати като преднизолон (дневна доза от 5,0-7,5 мг) и дексаметазон (дневна доза от 0,25 – 0,5 мг),

които са с по-удължено действие. Заместителното лечение подтиска ексцесивната секреция на КРХ и АКТХ от хипоталамуса и хипофизата и води до редукция в нивата на надбъбречните андрогени. Ефективността му се контролира чрез серумните нива на 17-ОН прогестерона и андростендиона (14). При формите със загуба на сол се добавя и флуоркортизон в доза от 0,1 до 0,4 мг/дневно, като тя се определя така че да нормализира плазмената ренинова активност. Употребата му при пациенти с класическа форма без нарушение в минералкортикоидната секреция също е оправдано, защото води до понижаване на ефективната доза на кортикостероидите (6). Допълнително при жените може да се наложи и прием на антиандрогени, които да подпомогне обратното развитие на признаците на андрогенния ексцес. При болната от клиничен случай 2 с тази цел е добавен комбиниран препарат съдържащ ципротерон ацетат – антиандроген и етинилестрадиол (Диане 35).

Като класическите, така и неklasическите форми на дефицит на 21-хидроксилазата са свързани с понижен фертилитет, като това е по-характерно при жените (22). Причина за това е развитието на синдрома на поликистозните яйчници. При мъжете причина за влошени показатели на еякулата е активирането и нарастването на остатъци от адrenalна тъкан в тестисите, която води до олигозооспермия и дисфункция на Лайдиговите клетки (23). И в двата случая провеждането на заместително лечение води до подобряване на прогнозата. И при двамата пациенти бе препоръчано след като вземат решение за създаване на потомство да направят необходимите хормонални, образни и функционални изследвания, за да се прецени фертилният им потенциал и да бъдат предприети необходимите терапевтични мерки. Във всички случаи на 21-хидроксилазен дефицит е препоръчително и провеждането на медико-генетична консултация с оглед риска от изява на заболяването в по-

томството и предприемането на лечение по време на бременността, за да се избягат тежките метаболитни нарушения и маскулинизацията при децата от женски пол.

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

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменов З., М. Орбецова, В. Христов, М. Ангеева Късни форми на вродена надбъбречнокорова хиперплазия – същност, диагноза, лечение. *Ендокринология* 1998; 3:26-38.
2. Bongiovanni AM, Root AM The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med* 1963; 268:1283-1289.
3. Bachega T, Brenha E, Billerbeck A, Marcondes J, Madueira G, Arnold I, Mendonca B. Variable ACTH-stimulated 17-Hydroxyprogesterone values in 21-Hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):786-790.
4. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:521-525.
5. Chamandari E, Eisenhofer G, Mehlinger S, Carlson A, Wesley R, Keil M, Chrousos GP, New MI. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7):3031-3037.
6. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048-53.
7. D Dewailly, MC Vantyghem-Haudiquet, C Sainsard, J Buvat, JP Cappoen, K Ardaens, A Racadot, J Lefebvre and P Fossati Clinical and Biological Phenotypes in Late-onset 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:418-423 (no 1).
8. Kawaguchi H, O'HUigin C, Klein J. Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 766-800.
9. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1505-10.
10. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1059-1065.
11. Kronenberg H., Melmed S., Polonsky K., Larsen P. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. 2008.

12. Levine LS, Zachmann M, New MI, Prader A, Polack MS, O'Neil JG, Yang SY, Oberfield SE, Dupont B Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. *N Engl J Med* 1978; 299:911-15.
13. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117: 892-96.
14. Merke D., Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet* 2005; 365 (18): 2125 - 2136.
15. New MI Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* ; 91(11):4205-4214.
16. New MI, Wilson RC Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralcorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12790-12797
17. Nguyen A, Brown J, Warne G. Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Ind J Ped* 2006; 73: 89-94.
18. Nimkarn S, Lin-Su K, Berling N, Wilson RC, New MI Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1):137-142.
19. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2:105-39.
20. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:650-667.
21. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewaily D, Fruzzetti F, Marcondes Jose AM, Azziz R A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Gen Metab* 2000; 71:527-534.
22. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 275-84.
23. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Fred Sweep CGJ, Noordam K, Hermus Ad RMM High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721-28.
24. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:15-30.
25. White PC, New MI, Dupont B HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7505-7509.
26. White PC, Speiser PW Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000 21:245-291.
27. White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994; 3: 373-78.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Валентин Иванов
Клиника по Ендокринология, ВМА,
ул. „Г. Софийски“3, София,
п. код 1606, тел. 02/9225586.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) – потенциален критерий за скрининг и диагноза на захарен диабет?

Цветалина Танкова

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

Hemoglobin A1c (HbA_{1c}) – a Potential Criterion for Diabetes Screening and Diagnosis?

Tsvetalina Tankova

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

Резюме

Около 30% от хората с диабет по света са недиагностицирани. 25% от пациентите с новодиагностициран диабет имат вече усложнения на заболяването; изчислено е, че средният период между изявата на захарен диабет тип 2 и поставянето на диагнозата му е около 7 години. През последните месеци се анализират възможности за разработване на стратегии и критерии за скрининг и диагноза, които да позволяват ефективно навременно откриване на захарния диабет и да очертаят мястото на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) в тези процеси. HbA_{1c} отразява средната плазмена глюкоза за предшестващите 3 месеца в еднократно изследване, което може да бъде проведено по всяко време на деня. Той е златен стандарт за оценка на гликемичния контрол при хора със захарен диабет. HbA_{1c}, обаче се влияе от редица фактори.

Abstract

Approximately 30% of the people with diabetes worldwide are undiagnosed. As many as 25% of the people with newly-diagnosed diabetes already have established diabetic complications, it has been estimated that there is on average a 7 year gap between the actual onset and the diagnosis of type 2 diabetes. During recent months there has been an increasingly recognized need to develop strategies and criteria for diabetes screening and diagnosis that would allow effective early detection of diabetes and will find out the possible utility of HbA_{1c}.

HbA_{1c} reflects mean the plasma glucose level over the last 3 months in just one test, which may be performed at any time of the day, without regard to the time since last meal. HbA_{1c} is the gold standard for evaluating glycaemic control in diabetic patients. But HbA_{1c} is affected by a number of factors; it's not available in more

Той не е достъпен в по-отдалечени и с ограничени ресурси страни на света. Методите за изследването му не са стандартизирани и унифицирани, и това поставя под въпрос адекватността на по-широкото му използване. Имайки предвид проблемите при изследването на HbA_{1c}, СЗО (2006) счита, че ролята му за диагноза на захарен диабет не е установена и не може да бъде препоръчан за подходящ диагностичен тест понастоящем. Експерти на Американската Диабетна Асоциация препоръчват включването на HbA_{1c} в критериите за скрининг и диагноза на захарния диабет. Препоръките са HbA_{1c} ≥ 6,5% да се приеме за диагностичен тест при условие, че се потвърди с провеждане на друг диагностичен тест, тъй като тази граница осигурява достатъчно приемлива специфичност и чувствителност. Експертите се обединяват около становището, че е необходимо да се въведат специфични критерии за скрининг за захарен диабет, включващи и HbA_{1c} > 6,0%. Положителният скринингов тест трябва да насочи към провеждане на допълнителни диагностични процедури и по-стриктно проследяване.

Дебатите явно ще продължат, предложенията на експерти от САЩ и Европа ще бъдат предоставени за анализ на редица асоциации и организации, включително и СЗО.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: скрининг, диагноза, захарен диабет, HbA_{1c}

remote or under-served countries; the laboratory methods are inadequately standardized and unified, and all this questions the adequacy of its clinical use. Respecting the problems with HbA_{1c}, WHO (2006) postulated that the role of HbA_{1c} in the diagnosis of diabetes is not well defined and therefore it should not be considered a suitable diagnostic test. ADA experts recommend that HbA_{1c} is incorporated into the criteria for screening and diagnosing diabetes. HbA_{1c} ≥ 6,5% would be diagnostic if confirmed by another test as this cut point provides acceptable specificity and sensitivity. The experts recommend that specific criteria for screening are established, including HbA_{1c} > 6,0%. Positive screening tests would lead to further diagnostic evaluation and closer follow-up. Debates and discussions are going on; the suggestions of experts from USA and Europe will be offered for consideration to various interested societies and associations as well as WHO.

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

Около 30% от хората с диабет по света са недиагностицирани. 25% от пациентите с новодиагностициран диабет имат вече усложнения на заболяването – диабетна ретинопатия или микроалбуминурия, което е изчислено, че отговаря на период от около 7 години между изявата на захарен диабет тип 2 и поставянето на диагнозата му (14,15). Установено е нали

чие на микроаскуларни и макроаскуларни увреждания дори при хора с предиабет (нарушена гликемия на гладно – НГГ и нарушен глюкозен толеранс – НГТ) (3,9,21,32). Всичко това е в подкрепа на необходимостта от навременно и ефективно установяване на диабет и предиабет. Понастоящем се препоръчва скрининг за захарен диабет сред асимптоматични лица чрез въп-

росници, с които са прави оценка на риска, което се последва от измерване нивото на плазмената глюкоза на гладно или провеждане на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) (1). Настоящите препоръки на Световната Здравна Организация (2006) (37) и на Американската Диабетна Асоциация (2008) (2) отхвърлят използването на хемоглобин А1с (HbA_{1c}) като диагностично средство, най-вече поради това, че се счита за недостатъчно стандартизиран и нечувствителен метод. През последните месеци на редица срещи на водещи експерти на Американската Диабетна Асоциация, както и на съвместни дискусии с представители от Европа, се анализират възможности за разработване на стратегии и критерии за скрининг и диагноза, които да позволяват ефективно навременно откриване на захарния диабет, както и да се очертае мястото на HbA_{1c} в тези процеси (30).

Изследване на HbA_{1c} – предимства и недостатъци

Гликираният хемоглобин отразява средната плазмена глюкоза за предшестващите 3 месеца в еднократно измерване, което може да бъде проведено по всяко време на деня и не налага специална подготовка, напр. гладуване. И ОГТТ и плазмената глюкоза на гладно изискват явяване на пациента на гладно – след поне 8-часово гладуване. Освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия или с наличие на симптоми, диагноза не може да му бъде поставена, ако той се яви за консултация след прием на храна. Необходимостта от вземане на кръв на гладно може да се окаже сериозна пречка за откриване на недиагностициран диабет. Изследването на HbA_{1c} изисква само венозна кръв, или в някои случаи дори капилярна кръв, без значение от времето след последния прием на храна (34).

HbA_{1c} е златен стандарт за оценка на гликемичния контрол при хора със захарен диабет. Големите клинични проучвания, анализиращи връзката на гликемичния кон-

трол с усложнения на захарния диабет, дължително използват HbA_{1c} като мярка за гликемията (19, 35). HbA_{1c} е изследваното, за което е доказано, че в най-голяма степен корелира с развитието и прогресията на диабетната ретинопатия, нефропатия и невропатия.

HbA_{1c} е известен на клиницистите тест, широко използван като средство за оценка на гликемичния контрол при установен захарен диабет (29).

Нивото на HbA_{1c} не се влияе от краткотрайни промени в начина на живот. Провеждането на диета или по-интензивна физическа активност в продължение на няколко дни преди посещението при лекаря може значимо да повлияе нивото на плазмената глюкоза на гладно или стойностите ѝ в хода на ОГТТ, докато HbA_{1c} отразява точно дългосрочното ниво на гликемията (33).

Препоръчаните критерии за диагноза на захарен диабет не се спазват в рутинната практика. Ealovega и сътр. са установили, че 95% от случаите на опортюнистичен скрининг за диабет са провеждани само чрез изследване на случайна кръвна захар, която всъщност е най-малко чувствителния тест; при 3% е използвана плазмена глюкоза на гладно, при 2% – HbA_{1c} и при под 1% е проведен ОГТТ (11). На годишната среща на Американския колеж на лекарите (American College of Physicians) през 2005г., 93,4% от интервюирани от независима агенция за анализи 258 лекари са посочили, че провеждат рутинен скрининг за диабет; 49% са отбелязали, че използват HbA_{1c} за скрининг, а 58% – за диагноза на захарния диабет; 49% са посочили, че смятат HbA_{1c} за одобрен тест за скрининг.

Измерването на HbA_{1c}, обаче, не е достъпно в по-отдалечени и с ограничени ресурси страни на света. Методите за изследване на HbA_{1c} в различните страни не са стандартизирани и унифицирани, което поставя под въпрос адекватността на поширокото му използване. Недостъпността на HbA_{1c} и цената му определено са пречка за рутинното му приложение (34).

Фактори, оказващи влияние върху нивото на HbA_{1c}

Редица фактори оказват влияние върху нивото на HbA_{1c} – хемоглинопатии, анемии, възраст, индивидуални вариации в скоростта на гликиране на протеините, прием на медикаменти (29). Установено е, че хемоглобин S и хемоглобин C взаимодействат с някои методи на изследване (5). Очаква се въвеждане на методи, които ще снижат до минимум тези взаимодействия. Възможни са и расови различия в HbA_{1c} независими от нивото на кръвната глюкоза. В проучванията DPP (Diabetes Prevention Program) и ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) е установено, че африканците американци имат с 0,4 – 0,7% по-висок HbA_{1c} от този на кавказци при сходна кръвна захар (16,36). В тази насока са необходими допълнителни проучвания.

Всяко състояние, което скъсява живота на еритроцитите, като например хемолитична анемия, намалява съответно нивото на HbA_{1c}, тъй като хемоглобина в по-младите еритроцити е в по-малка степен изложен на околната гликемия. Остро активно кървене, с повишена продукция на ретикулоцити, също намалява възрастта на средния еритроцит и нивото на HbA_{1c}. Обратно, всяко състояние, което увеличава средната възраст на циркулиращите еритроцити, като спленектомия (която забавя клирънса на еритроцити) или апластична анемия (при която е нарушена продукцията на ретикулоцити), повишава нивото на HbA_{1c} независимо от гликемията. По-ниски стойности на HbA_{1c} могат да се отчетат при бременност, прием на високи дози витамин С, а по-високи стойности – при уремия, алкохолизъм, повишени нива на триглицериди, хипербилирубинемия, хронично приложение на аспирин.

Точност, чувствителност и специфичност на методите за изследване на HbA_{1c} при използването му за скрининг и диагноза на захарен диабет

Под ръководството на Националната

програма за стандартизиране на гликирания хемоглобин (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP), са приети забележителни мерки в насока на стандартизиране на изследването на HbA_{1c} в много страни по света (18). Понастоящем над 99% от лабораториите, изследващи HbA_{1c} в САЩ, използват сертифицирани от NGSP методи, като критериите за сертифициране са доста строги. Считано от м.септември 2007г., за да бъдат сертифицирани, производителите трябва да отговарят на критерий, според който 95% доверителния интервал на разликите трябва да е в границите $\pm 0,85\%$. Плазмената глюкоза на гладно, от своя страна, не е перфектно стабилен показател, нито е защитена от лабораторна вариабилност. Petersen и сътр. са установили интра-индивидуални вариации на плазмената глюкоза на гладно в различни дни в рамките на 12-15%, докато вариациите за HbA_{1c} са били само 1,9% (24). Ollerton и сътр. са посочили биологична вариабилност (2 стандартни отклонения – SD) за плазмена глюкоза на гладно 14% (22). Sacks и сътр. са наблюдавали вариации на HbA_{1c} в различни дни < 2% (28), докато лабораторните вариации за плазмена глюкоза на гладно са били 4%. Това, в допълнение към установената биологична вариабилност от 13,7%, дава отклонения за стойност на измерена плазмена глюкоза на гладно 7,0 mmol/l в рамките от 5,7 до 8,3 mmol/l (28).

В публикуван наскоро обзор Bennett и сътр. посочват, че липсват доказателства в подкрепа на тезата, че плазмената глюкоза на гладно превъзхожда HbA_{1c} при провеждане на скрининг за захарен диабет, при сравнение с ОГТТ като златен стандарт (4). HbA_{1c} е показал малко по-висока специфичност и малко по-ниска чувствителност при доказване на захарен диабет в сравнение с плазмената глюкоза на гладно. Границата за HbA_{1c} в анализа на Bennett – 6,1% до 6,2% е сходна с предложената от други изследователи (6,26). През 2002г. Rohlfing и сътр. анализират проучването NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) относно чувствител-

ността и специфичността на HbA_{1c} по отношение на диагнозата на захарния диабет, установен на базата на плазмена глюкоза на гладно. Те стигат до извода, че HbA_{1c} осигурява специфичен и удобен подход за скрининг за диабет и предлагат стойност $\geq 6,1\%$, която е 2 SD над средната стойност в нормалната популация в NHANES III (26). Vuell, Kermah и Davidson наскоро представиха сходен анализ на базата на данните от NHANES 1999-2004, в който посочват, че HbA_{1c} $\geq 5,8\%$ дава най-висока сума от чувствителност (86%) и специфичност (92%). Те правят извод, че HbA_{1c} 5,8% би бил подходяща граница, над която трябва да се продължи с по-нататъшна оценка на глюкозния толеранс (6). Nakagami и сътр. също сравняват HbA_{1c} с плазмена глюкоза на гладно при диагностициране на захарен диабет в крос-секционно проучване при 1904 японци, на възраст 35-89 години, и са установили, че и двата метода са с добра диагностична стойност (20). Perry и сътр., при провеждане на ОГТТ при лица с плазмена глюкоза на гладно между 5,6 - 6,9 mmol/l, са установили, че плазмената глюкоза на гладно не е чувствителна по отношение на откриване на диагностициран чрез ОГТТ диабет. Добавянето на HbA_{1c} $> 6,1\%$ към плазмена глюкоза на гладно $> 5,6$ mmol/l е подобрило значително чувствителността на скрининга – от 45% на 61% (23). Selvin и сътр. са анализирали данни от NHANES III с повторни изследвания на плазмена глюкоза на гладно, плазмена глюкоза на 2-и час и HbA_{1c} при 685 участници, без диагноза захарен диабет (31). Те са наблюдавали най-голяма интра-индивидуална вариабилност при плазмена глюкоза на 2-и час (16,7%), докато при плазмена глюкоза на гладно и HbA_{1c} тя е била съответно 5,7% и 3,6%, което показва, че плазмената глюкоза на гладно и на 2-и час е с по-голяма вариабилност в сравнение с HbA_{1c} (31). Три проучвания са анализирали приложението на HbA_{1c} за предикция на новопоявили се случаи на диабет. Edelman и сътр. са проследили 1 253 пациенти за период от 3 години и са установили, че изходното ниво на HbA_{1c}

е най-силен предиктор за новопоявил се диабет (12). Droumaquet и сътр. са установили в проучването DESIR (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) при 2 820 французи, че рискът от диагностициран на базата на плазмена глюкоза на гладно захарен диабет нараства експоненциално на изходния HbA_{1c}, при чувствителност 64% и специфичност 77%, като е използвана горна граница 5,9% (10). Inoue и сътр. са наблюдавали, че изходно ниво на HbA_{1c} $\geq 5,8\%$, независимо от плазмената глюкоза на гладно, е свързано с 10-кратно по-висок риск от развитие на диабет през следващите 7 години (17).

Има ли доказателства в подкрепа на препоръката за използване на HbA_{1c} за диагноза на захарен диабет?

Настоящите критерии за диагноза на захарния диабет – плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l, и случайна плазмена глюкоза или плазмена глюкоза на 2^и час в хода на ОГТТ $\geq 11,1$ mmol/l (37) се базират на анализ на експертен комитет относно връзката между ниво на гликемия и диабетна ретинопатия. Има данни, че връзката между HbA_{1c} и ретинопатия е точно толкова силна, колкото и между нивото на кръвната захар на гладно и на 2^и час в хода на ОГТТ и ретинопатията (8). При избирането на стойност на HbA_{1c}, която да се препоръча като критерий за диагноза на захарен диабет трябва да се имат предвид редица обстоятелства. Експертен комитет на Американската Диабетна Асоциация препоръчва ниво на HbA_{1c} определено на статистическа основа – 3 SD над средната стойност като граница за диагностициране на захарен диабет (30). Като средно за популацията ниво на HbA_{1c} в NHANES III се посочва стойност 5,17%, като SD е 0,45%. HbA_{1c} 6,5% е точно 3 стандартни отклонения над средната стойност, като тази стойност дава специфичност 99,6% и чувствителност 43-44% (6). Тази стойност е с висока специфичност и разумна чувствителност за диагноза диа-

бет, базирана на плазмена глюкоза на гладно или ОГТТ.

Има препоръки $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ да се приеме за критерий за диагноза на захарен диабет (30). Повишеното ниво на HbA_{1c} обаче няма да е достатъчно за поставяне на диагноза, но ще насочи към провеждане на втори тест. Ако първото изследване на HbA_{1c} е високо ($\geq 7,0\%$), може да се проведе повторно изследване на HbA_{1c} ; ако първото изследване на HbA_{1c} е в границите 6,5-6,9%, диагнозата трябва да се потвърди с изследване на плазмена глюкоза (плазмена глюкоза на гладно или плазмена глюкоза на 2-и час в хода на ОГТТ). HbA_{1c} не трябва да се приема за валиден тест при наличие на анемия или при наличие на други интерфериращи фактори. Тези препоръки не са по-обременяващи от настоящото изискване изследването на плазмена глюкоза да се повтори в друг ден.

Необходими ли са специфични критерии за скрининг за захарен диабет, и трябва ли те да включват HbA_{1c} ?

Обичайно тестовете за скрининг са различни от тези за диагноза и предполагат по-висока чувствителност отколкото специфичност (13,38) Но настоящите гликемични критерии, използвани за скрининг на захарен диабет са идентични с тези, използвани за диагноза на захарен диабет. Препоръките за скрининг за захарен диабет само посочват условията, при които трябва да се проведат съответните диагностични тестове (възраст, риск, честота) (1). Целта на скрининга е да се идентифицират хора, които при следващо изследване ще се окаже, че имат заболяването или са с повишен риск за развитието му. Скринингът привлича вниманието на тези хора и на здравните специалисти относно вземане на мерки за превенция и стриктно проследяване. Състоянията на преддиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс, са свързани с повишен риск от развитие на диабет и подходът при тях трябва да е насочен към

намаляване на този риск. В редица случаи скрининг за диабет се прави само чрез плазмена глюкоза на гладно, а не с ОГТТ. Но ако на тези хора се проведе повторно изследване на плазмена глюкоза на гладно или ОГТТ много от лицата с нарушена гликемия на гладно може да се окажат с диабет. Ето защо напоследък има дискусия относно въвеждане на специфични критерии за скрининг за диабет, различни от тези за поставяне на диагноза захарен диабет. Обсъжда се и включването на HbA_{1c} като полезен тест за скрининг. На базата на данните от двете проучвания NHANES се предлага $HbA_{1c} > 6,0\%$, който е 2 стандартни отклонения над средната стойност за популацията, да се приема за позитивен тест, тъй като дава достатъчно висока чувствителност (63-67%) при съответно висока специфичност (97-98%), с което се избягват многото фалшиво позитивни случаи.

Основни фактори в подкрепа на използването на HbA_{1c} като тест за скрининг и диагноза на захарен диабет

HbA_{1c} има редица предимства, които очертават потенциалното му място при скрининг и диагноза на захарен диабет:

- HbA_{1c} не изисква пациентът да се яви на гладно
- HbA_{1c} отразява дългосрочното ниво на гликемията, докато еднократното измерване на плазмената глюкоза не дава такава информация
- Лабораторните методи за изследване на HbA_{1c} вече са в процес на стандартизиране и са надеждни

Тъй като редица фактори могат значимо да повлияят точността на HbA_{1c} , когато се използва за скрининг или диагноза на захарния диабет, трябва да се имат предвид следните съображения:

- HbA_{1c} трябва да се приема за невалиден тест при наличие на анемия
- При HbA_{1c} съответстващ на диагностичен критерий за диабет, трябва да

се провеждат и допълнителни изследвания, т.е. той да се валидира. (По аналогия, всяка диагноза захарен диабет, поставена на базата на плазмена глюкоза трябва да бъде потвърдена с повторно изследване на плазмена глюкоза на гладно, освен в случаите, когато са налице симптоми на хипергликемия).

- Специфични методи за изследване на HbA_{1c} трябва да се използват в определени популации (например в страни в висока честота на хемоглобинопатии трябва да се използват методи, които не се влияят от патологични хемоглобини).

В настоящите критерии на СЗО за диагноза на захарния диабет (2006) има сериозни проблеми, включително и изискването пациентът да се яви за изследване на гладно (37). Липсват съгласувани и общоприети критерии за скрининг за захарен диабет. Така в редица случаи диагнозата на захарния диабет се оказва ненужно неудобна за клиницистите, което отлага установяването на диабета и допринася за повишена заболяемост и смъртност. Без съмнение, изследването на нивото на плазмената глюкоза е най-широко достъпното изследване, но включването и на HbA_{1c} сред приетите диагностични критерии би допринесло за намаляване на високия процент на хора с недиагностициран захарен диабет.

Възниква въпросът относно възможността за приложение на HbA_{1c} за оценка на глюкозния толеранс при хора с недиагностициран диабет. Въпреки че в референтните лаборатории по света е установена точност при измерването на HbA_{1c} от порядъка на тази при измерване на плазмена глюкоза, съответствието на стойностите му в различни лаборатории по света остава проблем. Стойността на HbA_{1c} се влияе от редица фактори – анемии, хемоглобинопатии, бременност, уремия, като ефектът на тези фактори зависи от използвания лабораторен метод.

Имайки предвид проблемите при изследването на HbA_{1c}, СЗО (2006) счита, че ролята му за диагноза на захарен диабет

и интермедиерна хипергликемия не е установена и не може да бъде препоръчан за подходящ диагностичен тест понастоящем (37).

Експерти на АДА препоръчват включването на HbA_{1c} като отгавна въвеген и общоприет показател за хронична гликемия, в критериите за скрининг и диагноза на захарния диабет. Препоръките са HbA_{1c} \geq 6,5% да се приеме за диагностичен тест при условие, че се потвърди с провеждане на друг диагностичен тест, тъй като тази граница осигурява достатъчно приемлива специфичност и чувствителност. Експертите се обединяват около становището, че е необходимо да се въведат специфични критерии за скрининг за захарен диабет, включващи и HbA_{1c} > 6,0%. Положителният скринингов тест трябва да насочи към провеждане на допълнителни диагностични процедури и по-стриктно проследяване (30).

Дебатите явно ще продължат. Новите предложения на експерти от САЩ и Европа ще бъдат предложени за анализ на редица асоциации и организации, вкл. и СЗО.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Alberti K.G.M.M., P. Zimmet, J. Shaw. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, 24, 2007, 451-463.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2008. *Diabetes Care*, 31, Suppl. 1, 2008, S12-54.
3. Barr E.L.M., P.Z. Zimmet, T.A. Welborn et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and lifestyle study (AusDiab). *Circulation*, 116, 2007, 1-7.
4. Bennett C.M., M. Guo, S.C. Dharmage. HbA_{1c} as a screening tool for detection of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Med*, 24, 2007, 333-343.
5. Bry L., P.C. Chen, D.B. Sacks. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*, 47, 2001, 153-163.
6. Buell C., D. Kermah, M.B. Davidson. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999-2004 NHANES population. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2233-2235.
7. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2399-2400.
8. Davidson M.B., D.L. Schriger, A.L. Peters et al. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: Potential for falsepositive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA*, 281, 1999, 1203-1210.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med*, 24, 2007, 137-144.
10. Droumaguet C., B. Balkau, D. Simon et al., DESIR Study Group. Use of HbA_{1c} in predicting progression to diabetes in french men and women: Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 29, 2006, 1619-1625.
11. Ealovega M.W., B.P. Tabaei, M. Brandle et al. Opportunistic screening for diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care*, 27, 2004, 9-12.
12. Edelman D., M.K. Olsen, T.K. Dudley et al. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med*, 19, 2004, 1175-1180.
13. Engelgau M.M., K.M. Narayan, W.H. Herman. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 2000, 1563-1580.
14. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: Clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16, 1993, 642-652.
15. Harris M.I., R. Klein, T.A. Welborn et al. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15, 1992, 815-819.
16. Herman W.H., Y. Ma, G. Uwaifo et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2453-2457.
17. Inoue K., M. Matsumoto, Y. Kobayashi. The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers. *Diabetes Res Clin Pract*, 77, 2007, 451-458.
18. Little R.R. Glycated hemoglobin standardization - National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med*, 41, 2003, 1191-1198.
19. Manley S. Haemoglobin A1c - a marker for complications of type 2 diabetes: The experience from the UK prospective diabetes study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med*, 41, 2003, 1182-1190.
20. Nakagami T., M. Tominaga, R. Nishimura et al. Is the measurement of glycated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract*, 76, 2007, 251-256.
21. Nguyen T.T., J.J. Wang, T.Y. Wong. Retinal vascular changes in prediabetes and prehypertension: New findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2708-2715.
22. Ollerton R.L., R. Playle, K. Ahmed et al. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 22, 1999, 394-398.
23. Perry R.C., R.R. Shankar, N. Fineberg et al. Early Diabetes Intervention Program (EDIP). HbA_{1c} measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: The Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care*, 24, 2001, 465-471.
24. Petersen P.H., L.G. Jorgensen, I. Brandslund et al. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and hba1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest, Suppl 240*, 2005, 51-60.
25. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, Suppl 1, 2003, S5-20.
26. Rohlfing C.L., H.M. Wiedmeyer, R.R. Little et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: Analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 25, 2002, 275-278.
27. Sacks D.B., ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA_{1c} Assay. Global harmonization of hemoglobin A_{1c}. *Clin Chem*, 51, 2005, 681-683.
28. Sacks D.B., D.E. Bruns, D.E. Goldstein et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 48, 2002, 436-472.

29. Saudek C.D., R.L. Derr, R.R. Kalyani. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*, 295, 2006, 1688-1697.

30. Saudek C.D., W.H. Herman, D.B. Sacks et al. A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus, *J Clin Endocrinol*, 93, 2008, 2447-2453.

31. Selvin E., C.M. Crainiceanu, F.L. Brancati et al. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med*, 167, 2007, 1545-1551.

32. Sumner C.J., S. Sheth, J.W. Griffin et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 60, 2003, 108-111.

33. Tahara Y., K. Shima. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care*, 16, 1993, 1313-1314.

34. Tamborlane W.V., C. Kollman, M.W. Steffes et al. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: Results of a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Pediatr Diabetes*, 6, 2005, 13-16.

35. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 44, 1995, 968-983.

36. Viberti G., J. Lachin, R. Holman et al. for the ADOPT Study Group. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): Baseline characteristics of type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabet Med*, 23, 2006, 1289-1294.

37. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, *World Health Org.*, 2006.

38. Zhang P., M.M. Engelgau, R. Valdez et al. Efficient cutoff points for three screening tests for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes: An economic analysis. *Diabetes Care*, 28, 2005, 1321-1325.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Цветалина Танкова

Клиника по Диабетология,
Клиничен Център по Ендокринология
Ул. „Дамян Груев“ № 6, София 1303, България
E mail: tankova@iname.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova

Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology
6, Damian Gruev str., Sofia 1303, Bulgaria
E mail: tankova@iname.com

Заболявания на пародонта и захарен диабет

Малина Петкова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

Periodontal Diseases and Diabetes Mellitus

Malina Petkova

Clinic of Endocrinology, UMHAT „G. Stransky“, Pleven

Резюме

Заболяванията на пародонта са възпалителни състояния, за които се смяташе, че се манифестират само в устната кухина и поради тази причина се разглеждаха единствено от денталните медици и останалите орални здравни специалисти. Новооткрити доказателства промениха това схващане и сега се предполага, че заболяванията на пародонта могат да играят роля в множество системни заболявания, каквото е захарният диабет. В този обзор са показани възможните патогенетични механизми, свързващи заболяванията на пародонта и захарния диабет, включително и тези асоциирани с възпаление, нарушен имунен отговор и инсулинова резистентност.

Последни проучвания сочат, че възпалението на пародонта е свързано с повишен инфламаторен статус и повишен риск от значими кардиоваскуларни инциденти като миокарден инфаркт и инсулт, нежелани последици за бременността като прееклампсия, раждане на деца с ниско

Abstract

Periodontal diseases are inflammatory conditions that were once thought to have manifestations localized to the oral cavity alone, and were therefore considered the concern of only dentists and other oral health professionals. Emerging evidence has changed this view and now suggests that periodontal diseases may play a role in numerous conditions that impact the systemic well being, including diabetes mellitus. This review examines the relationships that exist between periodontal diseases and diabetes mellitus, with a focus on the potential common pathophysiologic pathways including those associated with inflammation, altered host responses, and insulin resistance.

Recent studies indicate that the periodontal inflammation is associated with an elevated systemic inflammatory state and an increased risk of major cardiovascular events such as myocardial infarction and stroke, adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, low birth weight and preterm birth, and poor glycemic

за гестационната възраст тегло, преждевременно раждане, както и нарушен гликемичен контрол при хора с диабет. Пародонталната терапия, която намалява микробното съдържимо (главен етиологичен фактор) на пародонталните джобове и регулира възпалението на пародонта, може да има значително влияние върху системния възпалителен статус. Допуска се, че пародонталната терапия е свързана с подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет и заболявания на пародонта.

Ето защо, приемане на двустранната връзка между оралното и системното здраве би насърчило лекарите и денталните медици към по-тясно сътрудничество в бъдеще при работа с пациенти с диабет и заболявания на пародонта.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пародонтити, захарен диабет, патофизиологична връзка

Захарният диабет и заболяванията на пародонта са хронични състояния, които имат значително въздействие върху качеството на живот на милиони хора по целия свят. Пародонталните заболявания са сред най-често срещаните сред човешката популация, поради което те повлияват значително общественото здраве и повишават разходите за здравеопазване. Фактите показват, че диабетът е рисков фактор за увеличаване тежестта на гингивита и пародонтита и обратно- пародонтитът е рисков фактор за влошаване на гликемичния контрол при пациенти с диабет и може да увеличи риска от усложнения (29). През последните години беше доказана връзката между пародонтита и редица хронични системни заболявания, но най-показателна е връзката между болестите на пародонта и захарния диабет (1,19).

Възпалителни заболявания на пародонта и системни ефекти в организма

control in people with diabetes. Intervention trials suggest that periodontal therapy, which decreases the intraoral bacterial bioburden and reduces periodontal inflammation, can have a significant impact on systemic inflammatory status. Evidence suggests that the periodontal therapy is associated with improved glycemic control in many patients with both diabetes and periodontal diseases.

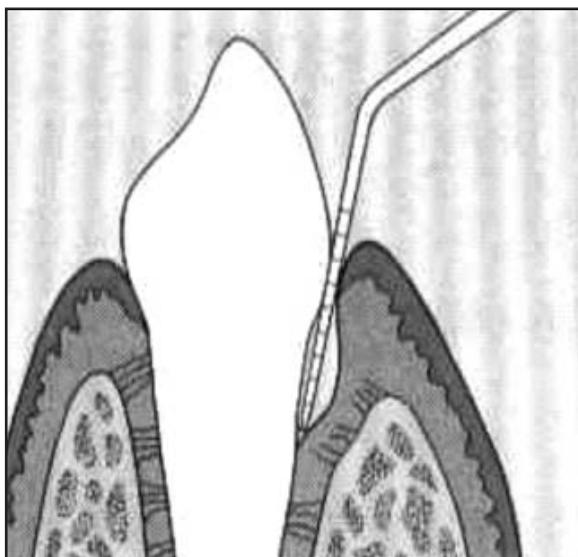
Recognition of the bidirectional relationships between oral and systemic health will challenge physicians and dentists to work together closely in the future when managing patients with diabetes and periodontal disease.

KEY WORDS: periodontal diseases, diabetes mellitus, pathophysiologic pathways

Приблизително 75% от възрастното население на Съединените щати страда от гингивит (възпаление на венците на зъбите), докато около 35% имат пародонтит (възпаление на опорните структури на зъбите включително на периодонталния лигамент и алвеоларния гребен) (3).

Вследствие на тежък пародонтит при 13% от американците се наблюдава загуба на алвеоларния гребен, разрушаване на тъканта свързваща костта и корена на зъба, формиране на дълбоки джобове около зъбите. Най-новите данни от Nurses` Health Study сочат, че пародонталните заболявания и наличието на по-малък брой зъби се свързват с повишен риск от поява на Тип 2 захарен диабет (15). Сред пациентите с диабет генерализираните пародонтити се срещат в 49,9%, пародонтални заболявания в някаква степен – в 50,1% от тази популация (17).

Пародонтитът е уникална екологична ниша в човешкото тяло. При хора без зъби,



Фигура 1. Измерване дълбочината на гингивален джоб и костна загуба при пародонтит
Figure 1. Mesurment of pocket depth and bone loss in patients periodontal

лигавицата на устната кухина е интактна и въпреки, че е населена с микроорганизми, последните представляват малка заплаха за макроорганизма, подобно на интактна кожна повърхност. Наличието на зъби обаче променя тази екологична ниша поради факта, че зъбите проникват през повърхността на лигавицата и нарушават нейната цялост. При здрави хора, между гингивата и зъба съществува пространство,

известно като гингивален сулкус (венечна бразда), докато при болните са налице т.н. пародонтални „джобове“. В сулкуса или в джоба съществува деликатен баланс между микроорганизмите и имунната защита на макроорганизма. Заболяванията на пародонта се причиняват от бактерии във биофилма по протежение на зъбната повърхност и пространството между гингивата и зъба, тъй-наречените пародонтопатогени. Повечето от тези бактерии са Грам негативни и анаеробни. Налице е персистираща ранева бактериална инфекция, която може да се предизвика от един или група от 500-те вида бактерии, обитаващи устната кухина на човека. Локалният имунен отговор предпазва от разрушаване на меките тъкани и дисеминиране на бактериалните токсини, ензими и алергени (22).

Биологичните продукти, които се откриват в пародонталните джобове, представляват бактериални ендотоксини, хемотаксични пептиди и органични киселини. Вследствие на възпалението настъпва улцерирание на свързващия епител на венета и той се превръща от нормален в патологичен епител на джоба, който е проникваем отвън навътре и обратно. Това има за резултат стимулиране на имунния отговор на макроорганизма, активиране на редица ензимни системи, включително и на матриксните металопротеинази, и освобождаване на проинфламаторни цитокини като IL-1, TNF-alpha, IL-6, IL-17, prostaglandin E2 (PGE2) и др. Тази каскада от събития води до евентуално разрушаване на пародонта.

При нелекувани тежки пародонтити е установено, че кумулативната повърхност на улцерирания епител на джобовете е между 8 и 20 cm². Това приблизително се равнява на пощта на дланта на възрастен човек (12). Ето защо възможността бактериалните продукти и медиаторите на възпалението да навлязат в системното кръвообращение е голяма. Бактериемията и ендотоксинемията могат да бъдат предизвикани както от манипулации в устната кухина, така и от ежедневни дентални



Фигура 2. Нестабилен зъб (означен с *) при пациент с пародонтит и тип 2 захарен диабет
Figure 2. The lower left lateral incisor (*) is very mobile and migrated from its usual location in patienta with poorly controlled Type 2 diabetes mellitus and periodontitis

процедури като четкане на зъбите и гъвчене на гъвка. Според едно проучване, гъвченето на гъвка предизвиква ендотоксинемия при 40% от пациентите с пародонтит в сравнение само с 12% при лица без пародонтит. Нещо повече, концентрацията на ендотоксин в кръвния ток на хората с пародонтит е била 5кратно по-висока. Това проучване ясно показва как пародонтитът може да доведе до системно дисеминиране на бактериалните продукти по време на ежедневните дейности (8).

Съществуват многобройни доказателства, демонстриращи увеличените серумни маркери и медиатори на възпалението при лица с пародонтит, особено ако деструкцията на пародонта е тежка и засяга повече зъби (18). Пародонталната терапия е свързана с чувствително понижаване на серумните възпалителни маркери като IL-6, TNF-alpha, C-реактивен протеин (CRP) (6). Пародонтитът е свързан и с нарушена функцията на ендотела и повишени серумни нива на вътреклетъчните адхезионни молекули-1 (ICAM-1), васкуларните адхезионни молекули-1 (VCAM-1) и E-селектин. Вследствие на пародонталната терапия настъпва намаляване на серумните нива на

адхезионните молекули и подобряване на ендотелната функция (30). Пародонтитът може да индуцира тромбообразуване, с увеличаване на серумните нива на von Willebrand-фактора и на инхибитора на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1) (4). Това се дължи на факта, че възпалението на пародонта има ефекти извън обсега на устната кухина. В проучването на Taylor BA и съвт., обхващащо 67 лица с тежък пародонтит, при които се е наложила екстракцията на всички останали зъби, серумните нива на фибриногена, CRP и PAI-1 чувствително са се понижали 12 седмици след екстракцията. Аналогично серумните нива на левкоцитите и процентът на нутрофилите и лимфоцитите също чувствително са се понижали след терапията (27). В резултат от зъбната екстракция настъпва елиминиране на пародонталните джобове и ерадикиране на екологичните ниши, в които източници на локални и системни поражения се провокират от наличието на бактериалния биофилм. Въпреки че никои не внушава цялостна екстракция на зъбите при пациенти с тежък пародонтит, това и други проучвания, в които пародонталната терапия е насочена към подобряване на състоянието на наличните зъби, показват, че възпалението на пародонта е огромна заплаха за макроорганизма и овладяването на пародонталната инфекция има благоприятен ефект върху състоянието на цялостния организъм на човека.

Влияние на диабета върху пародонта

Съществуват ярки доказателства в подкрепа на факта, че диабетът е рисков фактор за развитието на гингивит и пародонтит и нивото на гликемичния контрол е важна детерминанта в тази връзка. За пациентите с лош гликемичен контрол съществува по-голям риск от прогресиране на деструкцията на пародонта и развитие на тежък пародонтит в сравнение с тези с добър контрол на диабета (5). Lage A. и съвт. установяват, че при пациент с

диабет само нивото на HbA_{1c}, който е показател за контрола на захарната болест показва статистически значима връзка с пародонталните заболявания (17). Съществуват множество механизми, чрез които диабетът засяга пародонта. Механизмите, които се включват в патогенезата на микро- и макроваскуларните усложнения на диабета, са приложими и за заболяванията на пародонта. Пародонтът е богато васкуляризиран орган и в много отношения наподобява ретината на окото и гломерула на бъбрека. Ето защо промени като: натрупване на крайни продукти от неензимното гликиране с техните неблагоприятни вътреклетъчни и извънклетъчните ефекти върху съдовата стена, повишен оксидативен стрес, увредена функцията на ендотела, активирани матриксни металопротеинази, които са характерни за хроничните усложнения на диабета, се наблюдават и в пародонталните тъкани при пародонт (20).

Пародонтът се различава от останалите тъкани и органи поради това, че е подложен на постоянно нараняване от страна на бактериалния биофилм. Имунновъзпалителният отговор при диабетичите е чувствително увреден и поради тази причина при тези пациенти предпазването на пародонта от възпалителни процеси е затруднено. При диабет се наблюдава нарушена функция на клетките на имунния отговор, включително на неутрофили, моноцити и макрофаги. Агхезията, хемотаксисът и фагоцитозата на неутрофилите в повечето случаи са нарушени, което позволява да бактериите да персистират в пародонталните джобове и да засилват разрушаването на пародонта. Обратно, моноцито-макрофагиалната клетъчна линия може да бъде хиперактивирана спрямо бактериалните антигени при хора с диабет, в следствие на което настъпва по-голяма продукция на про-инфламаторни цитокини и медиатори. Например, моноцитите от периферна кръв на хора с диабет показват по-висока продукция на TNF- α в отговор на антигени на Грам-отрицателни бактерии, анаеробен пародонтопатоген

Porphyromonas gingivalis, в сравнение с моноцитите на здрави лица (23). Вследствие на хиперреактивния моноцито-макрофагиален отговор настъпва повишаване на про-инфламаторните цитокини в гингивалната кревтикуларна течност на пародонталните джобове. Нещо повече, при пациенти с недобре контролиран диабет се наблюдават двукратно по-високи нива на ИЛ-6 в кревтикуларната течност, в сравнение с пациенти с добре контролирано заболяване (7). Тези нарушения на имунната защита на организма при диабет имат за резултат повишени възпалителни процеси в тъканите на пародонта и разрушаване на опорните структури на зъба.

Освен всичко това при значителен процент от пациентите с диабет се наблюдава ксеростомия (суха уста), което състояние допринася за възникването и поддържането на пародонтални възпалителни заболявания (2). В едно изследване на Sreebny и съавт. се установява, че 43% от пациентите с диабет страдат от ксеростомия, а сред жените с диабет това състояние се среща в 82% и се съчетава със симптоми на загуба на вода и орофарингиална, очуларна и вагинална сухота (26). При пациенти с Тип 1 захарен диабет употребата на хиперосмолни медикаменти и повишена гликемия на гладно статистически значимо се асоциират с намалено слюноотделяне. Базална секреция на слюнчените жлези със скорост по-ниска от 0,01мл/мин се придружава с по-висока честота на зъбни кариеси (21).

Поради важната роля, която слюнката играе за поддържане и превенция на оралното здраве, адекватният контрол на захарния диабет трябва да включва оценка на функцията на слюнчените жлези и заместване на защитната система на слюнката със специално създадени за тази цел орални серии (Biotene Dry mouth, Saliva stimulator).

Влияние на възпалителните заболявания на пародонта върху захарния диабет

Наличието на заболявания на пародонта се отразява в значителна степен върху

метаболическият статус на пациента с диабет. За диабетици с пародонтит, рискът от влошаване на гликемичния контрол е 6 пъти по-висок в сравнение с диабетиците без пародонтит (28). Последният също така се съпровожда и с по-висок риск от развитие на усложнения на диабета. Според едно проучване, 82% от пациентите с диабет и пародонтит преживяват едно или повече сърдечно-съдово, мозъчно-съдово или периферно-съдово усложнение за период от 1 до 11 години (периода на проучването), в сравнение с 21% при пациенти с диабет без пародонтит (29). В едно лонгитудинално проследяване се изследват ефектите на пародонталните заболявания върху смъртността при повече от 600 пациенти с диабет тип 2. След отчитане и на други рискови фактори, нивото на смъртност от исхемична болест на сърцето е била 2,3 по-висока при лица с тежък пародонтит в сравнение с лица без пародонтит или с лек такъв. Смъртността от диабетна нефропатия е била 8,5 пъти по-висока при тези с тежък пародонтит (24). При пациенти с диабет тип 2, съчетан с тежък пародонтит, рискът от микроалбуминурия и бъбречна недостатъчност за периода на изследването (22 години) е бил 2-3 пъти по-висок спрямо тези с лек пародонтит или без такъв (25). Тези наблюдения сочат, че заболяванията на пародонта при хора с диабет се съчетават със сърдечно-съдови и бъбречни усложнения, независимо от останалите рискови фактори.

Важни доказателства за влиянието на пародонтита върху контрола на захарния диабет се получават от резултатите от интервенционните проучвания. Обикновено лечението на пародонтита се състои в механично отстраняване на бактериалната плака и зъбния камък (scaling) и механична обработка и изглаждане на кореновата повърхност (planing). Тази обработка може да се извърши чрез нехирургични методи или след хирургично премахване на отстоящите меки тъкани (последното дава визуален и технически достъп до кореновата повърхност и алвеоларната кост).

В някои случаи системното прилагане на антибиотици се използва като добавка към терапията. Антибиотици от групата на тетрациклините намират широко приложение при хората с диабет, тъй като освен антимикробни свойства, те потискат и матриксните металопротеази, в частност колагеназа (10).

Данните от клиничните интервенционни проучвания показват значителни благоприятни ефекти на лечението на пародонтита за пациентите с диабет. Различни проучвания при пациенти с диабет и тежък пародонтит демонстрират подобрене на гликемичния контрол след почистване на зъбния камък в съчетание със системна терапия с doxycycline (11). В тези проучвания пациентите показват приблизително 10% намаляване на нивата на HbA_{1c} 2-3 месеца след пародонталната терапия без съпътстващи промени на антидиабетните терапевтичните режими (абсолютно понижаване на HbA_{1c} около 1%) (16). Според други проучвания почистването на зъбния камък без придружаваща антибиотична терапия също подобрява състоянието на пародонта и понижава нивото на HbA_{1c}. Не всички проучвания обаче демонстрират еднакво ниво на ефект. При някои, пародонталната терапия води до подобряване състоянието на пародонта, но без значими промени в гликемичния контрол. Тези противоречиви резултати са трудни за интерпретация, като се имат пред вид приложените различни терапевтични режими при изучаваните популации, което може да повлияе подхода при лечението на пародонтита. В повечето проучвания се наблюдават различни промени в гликемичния контрол след лечението на пародонта. Например, при някои лица може да се наблюдава редукция на HbA_{1c} след терапията с 1-2 персента, докато други лица, получавали същата терапия, показват малки отклонения в нивото на HbA_{1c}. При метаанализ на 10 клинични проследявания, включващи 456 пациенти, предвиденото средно намаляване на абсолютното ниво на HbA_{1c} е било приблизително с 0,7%

след терапията на пародонтита, състояща се в обработка на лезиите и антибиотично лечение. Тази редукция обаче не е статистически значима (14). Хетерогенността на изучаваната популация, недостатъчният брой пациенти и допълнителното въздействие на тютюнопушенето, индексът на телесна маса и използваните медикаменти правят резултатите от метаанализа трудни за интерпретиране.

Влиянието на пародонталната терапия върху гликемичния контрол много често е свързано с промени в състоянието на пародонта след лечението. Нивата на HbA_{1c} значително намаляват при пациенти, при които се наблюдава редуциране на възпалението на пародонта след лечение, спрямо тези които все още са продължававали да получават противвъзпалителна терапия. В едно проучване част от пациентите с добре контролиран диабет тип 2 биват подложени на процедури за премахване на зъбния камък и обработка на венците, докато контролната група не е получавала такова лечение. При първите се е наблюдавало намаляване на кръвенето на венците с 50% и редуциране нивото на HbA_{1c} от 7,3% на 6,5%. Контролната група не е имала подобряване както на гингивалното кръвене, така и на нивата на HbA_{1c} (изходно ниво 7% и крайно – 7,3%). По този начина промените в стойностите на HbA_{1c} могат да рефлектират върху степента на гингивита.

Задълбочени проучвания изучават механизмите, по които заболяванията на пародонта оказват влияние върху диабета. От казаното по-горе става ясно, че възпалителните заболявания на пародонта могат да имат значителни ефекти върху системното здраве. Повишените серумни нива на инфламаторните медиатори и про-ромботичните фактори като IL-6, CRP, TNF- α и фибриногена при индивиди с пародонтит имат сигнификантно влияние върху гликемичния контрол, основно посредством тяхния ефект върху инсулиновата резистентност (9). Тези медиатори чувствително се повишават при наличие

на обезитет, инсулинова резистентност, хипергликемия и диабет. Затлъстяването и инсулиновата резистентност са свързани с действието на IL-6 и TNF- α и тяхната продукция от черния дроб под въздействие на продуктите на острата фаза на възпалението. При индивиди с диабет тип 2 и пародонтит, високите серумни нива на възпалителните медиатори се прибавят към съществуващата инсулинова резистентност, влошавайки гликемичния контрол.

Последни проучвания на лица с диабет тип 2 и пародонтит показват, че серумните нива TNF- α достоверно са в корелация с тежестта на разрушаване на пародонта, но нямат нищо общо с индекса на телесна маса. Нещо повече – открива се дозо-зависима връзка между тежестта на пародонтита и серумните нива на TNF- α , предполагайки че заболяванията на пародонта играят важна роля за повишаването на тези проинфламаторни цитокини, така тясно свързани с инсулиновата резистентност. Проучвания върху животни подкрепят тази концепция. Например, в проучване на преддиабетно затлъстели плъхове (ПДЗП) и здрави контроли, пародонтит е бил предизвикан чрез поставяне на лигатури около зъбите на опитните животни. В следствие на това, глюкозният интолеранс се е повишил при ПДЗП с пародонтит спрямо ПДЗП без пародонтит. Още по-интересно е, че при здравите плъхове в следствие от пародонтита настъпва повишаване на глюкозата на гладно, инсулиемията и инсулиновата резистентност. Поради тази причина, пародонтитът нарушава регулацията на глюкозния метаболизъм и при здравите плъхове без затлъстяване и при ПДЗП (Pontes Anderson CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Periodontitis is associated with aggravation of prediabetes in Zucker fatty rats. J Periodontol 2007; 78:559-565).

Пародонталната терапия, която намалява възпалението на пародонта, може да възвърне инсулиновата чувствителност, подобрявайки метаболитния контрол. Ин-

тервенционните проучвания подкрепят хипотезата за подобряване на гликемичния контрол след лечение на пародонтита. В пилотно проучване при пациенти с диабет тип 2 и пародонтит, пародонталната терапия има за резултат значително понижаване на серумните нива на TNF- α , а от там и на HbA_{1c} от 8% на 7,1%. Ниските нива на HbA_{1c} значително корелират с ниските серумни концентрации на TNF- α след терапията. Ето защо лечението на пародонтита намалява не само локалното възпаление, но също понижават серумните нива на инфламаторните медиатори, предизвикващи инсулинова резистентност, а оттам се постига и подобряване на гликемичния контрол (13).

Заклучение

Многобройни доказателства потвърждават, че диабетът увеличава риска от тежки възпалителни заболявания на пародонта. Нещо повече, наличието на пародонтални заболявания от своя страна влияе върху гликемичния контрол при хора с диабет и може да увеличи риска от други усложнения на диабета. Поради това, че пародонталните заболявания са подмолни по природа, много пациенти не осъзнават, че имат проблем докато не се появи значително разрушение. По същия начин лекарите могат да не знаят, че техните пациенти имат подобно състояние, влошаващо гликемичния контрол и правещо терапията на диабета по-трудна. Важно е за клиницистите да обсъждат със своите пациенти високия риск от заболявания на пародонта. Това особено важи за пациентите с лош гликемичен контрол, тъй като рискът за тях е по-висок. Пациентите трябва да бъдат разпитвани дали са посещавали или не генталния медик през последните 6-12 месеца. Ако не са, трябва да им се препоръча консултация с гентален медик. След пародонталното лечение повечето от генталните medici отчитат ефекта му няколко седмици или месеца след терапията. Повечето специалисти препоръчват ново изследване на HbA_{1c} няколко месеца след

терапията, за да се проявят системните и ефекти. Лекарите терапевти трябва в бъдеще да взаимодействат повече със специалистите по орално здраве, тъй като доказателствата за тясната връзка на диабета и пародонтита продължават да се увеличават.

Благодарност: авторката изказва своята огромна благодарност към проф. д-р Т. Джемилева, гмн и на своя баща – д-р Кирил Петков, гентален медик, гр. Дупница, за неограничената помощ при изготвянето на материала, както и на д-р З. Атанасова, Клиника по ендокринология, УМБАЛ, Плевен за оказаната техническа помощ.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Джемилева, Т., Т. Болярова. Гингивално разрастване при системна терапия с калциеви антагонисти, имunosупресори и хидантоини. *Ацер*, София, 2007, 96-98.
2. Джемилева, Т. Ксеростомия, *Ацер*, София, 1998, 29-39.
3. Albandar, J., J. Brunelle, A. Kingman. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States. *J Periodontol*, 70, 1999, 6, 13-29.
4. Bizzarro, S., U. Van der Velden, J. Hegler et al. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *J Clin Periodontol*, 34, 2007, 5, 574-580.
5. Campus G., A. Salem, S. Uzzau et al. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*, 76, 2005, 418-425.
6. D'Aiuto F., M. Parkar, G. Andreou et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*, 83, 2004, 156-160.
7. Engebretson, S., J. Hey-Hadavi, F. Ehrhardt et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1[beta] and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*, 75, 2004, 1203-1208.

8. Geerts, S., M. Nys, P. De Mol et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol*, 73, 2002, 73-78.
9. Genco, R., S. Grossi, A. Ho et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, 76, 2005, 2075-2084.
10. Golub, L., H-M. Lee, M. Ryan. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple nonantimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res*, 12, 1998, 12-26.
11. Grossi, S., F. Skrepinski, T. De Caro et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol*, 68, 1997, 713-719.
12. Hujoel, P., B. White, R. Garcia, M. Listgarten. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res*, 36, 2001, 48-55.
13. Iwamoto, Y., F. Nishimura, M. Nakagawa et al. The effects of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72, 2001, 774-778.
14. Jones, J., D. Miller, C. Wehler, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol*, 34, 2007, 46-52.
15. Joshipura, K., T. Li, C. Perez, F. Hu. Periodontal disease and incidence of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 57, 2008, suppl.1, 889-P.
16. Kiran, M., N. Arpak, E. Unsal, M. Erdogan. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 32, 2005, 266-272.
17. Lage, A., E. Pavin, L. Rocha, et al. Periodontal disease assessment in diabetic patients at a multiprofessional diabetes center. *Diabetes*, 57, 2008; suppl.1 2440-PO.
18. Loos, B. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 76, 2005, 2106-2115.
19. Mealey, B. Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology*, 44, 2007, 127-153.
20. Mealey, B. Periodontal disease and diabetes: A two-way street. *J Am Dent Assoc*, 137, 2006, 10 suppl, 26s-31s.
21. Moore, P., J. Guggenheimer, R. Etzel et al. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 92, 2001, 281-29.
22. Paster, B., S. Bloches, J. Galvin, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*, 183, 2001, 3770-3783.
23. Salvi, G., J. Collins, B. Yalda et al. Monocytic TNF-[alpha] secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 24, 1997, 8-16.
24. Saremi, A., R. Nelson, M. Tulloch-Reid et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28, 2005, 27-32.
25. Shultis, W., E. Weil, H. Looker et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 2007, 306-311.
26. Sreebny, L., A. Yu, A. Green and A. Valdin. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 15, 1992, 900-904.
27. Taylor, B., G. Tofler, H. Carey et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res*, 85, 2006, 74-78.
28. Taylor, G., B. Burt, M. Becker et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Jperiodontol*, 67, 1996, 1085-1093.
29. Thorstensson, H., J. Kuylensteirna, A. Hugoson. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*, 23, 1996, 194-202.
30. Tonetti, M., F. D'Aiuto, L. Nibali et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New Engl J Med*, 356, 2007, 911-920.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Малина Петкова

Клиника по Ендокринология

УМБАЛ „Д-р Г. Странски“

ул. „Г. Кочев“ No 8 А, 5800 Плевен

E- mail: ina_petkov@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Malina Petkova

Clinic of Endocrinology, UMHAT“ G. Stransky“

8 A G. Kochev Street, 5800 Pleven

E- mail: ina_petkov@abv.bg

Макропролактинемия: диагностична и терапевтична стратегия

А. Еленкова, С. Захариева, Г. Кирилов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Macroprolactinemia: Diagnostic and Therapeutic Strategies

A. Elenkova, S. Zaharieva, G. Kirilov

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

При лица с хиперпролактинемия могат да бъдат установени 3 различни циркуращи изоформи на серумния пролактин: 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“ PRL. Макропролактинемията е състояние на хиперпролактинемия, дължаща се предимно или изключително на наличието на високомолекулната форма „big big“ пролактин. Проспективните лабораторни проучвания определят честотата на макропролактинемията сред лицата с хиперпролактинемия между 9 и 26%. Въпреки че много от пациентите с макропролактинемия не извяват типичните за хиперпролактинемията симптоми, данните, свързани с биологичната активност на макропролактина са противоречиви. Не съществува прост метод за определяне на „big big“ PRL. Гел-филтрационната хроматография (GFH) е „златен стандарт“ за

Abstract

In hyperprolactinemic subjects, prolactin (PRL) can be detected in the circulation in 3 different isoforms: a monomeric form with a molecular weight of 23 kDa; a 50-kDa form that is termed „big“ PRL and another species with a molecular weight of greater than 100 kDa, which is termed „big big“ PRL. Macroprolactinaemia is a state of hyperprolactinaemia with a predominance of, or only, the „big big“ prolactin isoform. The prevalence of macroprolactinemia in subjects with hyperprolactinemia is between 9 and 26% in prospective laboratory studies. Although many patients with macroprolactinemia lack typical symptoms of an elevated PRL, the data concerning the biological activity of macroprolactin are controversial. There is no simple method for detection of big big PRL. Gel filtration chromatography (GFH) is the „gold standard“ for detection of macroprolactinemia, but this method is time consuming, expensive, and the not used in the clinical laboratories. Polyethylene glycol (PEG) precipitation is a rela-

определяне на макропролактин, но методиката е време-отнемаща, скъпа и не се използва в рутинната лабораторна практика. Преципитацията с полиетилен гликол (PEG) е относително проста, не скъпоструваща, но не много специфична техника. Най-важният въпрос, свързан с макропролактинемията, е какво да бъде поведението при тези пациенти. 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 оправдана терапия с допаминови агонисти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пролактин; макропролактинемия; хиперпролактинемия; гел-филтрационна хроматография (GFH); преципитация с полиетиленгликол (PEG)

Хиперпролактинемията е физиологична (при бременност и лактация) и патологична. Патологичната хиперпролактинемия може да бъде обусловена от множество етиологични фактори: 1. хипофизни тумори, произхождащи от лактотрофите (пролактиноми); 2. процеси, нарушаващи тоничния допаминов инхибиторен контрол на пролактиновата секреция (прекъсване на хипофизната дръжка или компресия от хормонесекретиращи хипофизни или хипоталамични тумори – т.нар. псевдопролактиноми); 3. медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия (фенотиазини; бутирофенони; трициклични антидепресанти; резерпин; естрогени; допегит) или некомпенсиран хипотиреоидизъм. (24). Типичната клинична картина на хиперпролактинемията включва менструални нарушения по типа на олиго- аменорея и галакторея при жените, намалено либидо при мъжете, инфертилитет при двата пола, закъснял пубертет в детска възраст. Наблюдават се и олигосимптоматични или

tively simple and inexpensive technique but is not very specific. The most important question concerning macroprolactinemia is how patients should be managed. As regards the therapeutic intervention, the final choice of treatment in cases of macroprolactinemia should be individualized. In asymptomatic patients no treatment is required. In certain cases, especially when symptoms are present, a trial of dopamine agonist treatment may be warranted.

KEY WORDS: prolactin; macroprolactinemia; hyperprolactinaemia; gel filtration chromatography (GFH); polyethylene glycol precipitation (PEG)

асимптоматични форми на хиперпролактинемия, като в тези случаи се открива предимно високомолекулна форма на пролактина, наречена макропролактин.

Молекулни форми на серумния пролактин

Чрез използване на гел филтрационна хроматография се установяват три фракции на имунореактивния пролактин с различни молекулни маси: мономерен или т.нар „малък“ пролактин (PRL) с молекулно тегло 23 kDa; голям (big) пролактин (bPRL) с тегло 40-60 kDa и макропролактин (big-big, bb-PRL) с молекулна маса >100 kDa (обикновено 150-170 kDa)(35). У здрави лица в циркулацията преобладава „малкия“ пролактин, съставляващ 60-90 % от общото количество, „големият“ (bPRL) пролактин е около 15-30 %, най-малка е фракцията на макропролактина (bb-PRL) – под 10%. При пациенти с хиперпролактинемия, при които преобладава високомолекулната форма

на хормона, говорим за макропролактинемия (36). Структурата на макропролактин е хетерогенна. Преобладават комплекси от мономерен пролактин и антитяло от клас IgG (2,5,15,23,30,32). Съществуват и високомолекулни форми на пролактин, съдържащи IgA и IgM антитела. Повечето автори интерпретират тези антитела като антипролактинови, но все още не е изяснено защо пролактинът води до антигенна стимулация и до образуването на антитела. В някои случаи макропролактинът е идентифициран като агрегати от ковалентно и нековалентно свързани молекули мономерен пролактин (2, 20, 36).

Образуването на макропролактин вероятно е постсекреторен ефект. Тази хипотеза се подкрепя от факта, че при хиперпролактинемия, дължаща се на повишени нива на макропролактин, той не се открива нито в хипофизната тъкан, нито в цереброспиналната течност (33). След стимулация или потискане на хипофизните лактотрофи съответно с допаминови антагонисти или агонисти, нарастването или намалението на серумния мономерен пролактин е последвано от бавни, но подобни промени в нивата на макропролактин (26). Това води до заключението, че макропролактинът се образува и остава в кръвоносните съдове. Периферният му произход се подкрепя и от данните за нормална хроматографска характеристика (преобладаване на мономерния пролактин) в препарати от хипофизарни аденони от пациенти с макропролактинемия (22).

Методи за доказване на макропролактинемия

Основен диагностичен тест при симптомна хиперпролактинемия е лабораторното изследване на пролактин. Недостатък на теста е, че използваните в лабораторната диагностика техники регистрират не само свободната, мономерна, биоактивна форма на хормона, но реагират и с високомолекулярния комплекс на пролактин, наречен макропролактин.

Гел-филтрационната хроматография (GFH) се счита за референтен метод за определяне на макропролактин, но високата ѝ цена я прави неприложима за рутинната практика (7). От останалите методи, преципитацията с полиетилен гликол (PEG), е най-широко използваният метод, тъй като е достатъчно информативен, евтин и лесен за изпълнение (7,8,27,36). PEG е химичен реагент, който преципитира големи високомолекулярни молекули като макропролактин, оставяйки мономерния пролактин в супернатанта. Съществено предимство на метода е, че преципитира всички форми на макропролактин, за разлика от по-специфичните и по-скъпи имунореактивни методи, които не преципитират несъдържащите IgG форми на макропролактин. Друго предимство на PEG е, че преципитира и big-пролактин, за който също се смята, че е неактивен *in vivo*. Основните два недостатъка на метода са интерференцията с някои стандартни китове, използвани за определяне на пролактин и преципитацията на част от мономерния пролактин (26). Трябва да се има предвид, че фалшиво позитивни резултати за макропролактин при PEG могат да бъдат получени при състояния с повишени нива на серумните глобулини (IgG секретирац миелом или поликлонална хипергаммаглобулинемия). В тези случаи е необходима верификация с GFH (29).

Резултатите от PEG преципитационния метод се представят като процент от тоталния серумен пролактин, оставащ след преципитацията, отнесен към стойността на хормона преди третиране на серума. Ниските стойности (под 40%) са индикация за макропролактинемия, докато наличието на повече от 50% я отхвърля. Стойности между 40% и 50% се приемат за сива зона, като в тези случаи се препоръчва извършване на GFH (6,8,27,28,34,40).

Честота на макропролактинемията

Макропролактинемията е наблюдавана и изследвана основно при жени (90% от

публикуваните изследвания), но е описана и при мъже, пограстващи и деца (18,21). Болшинството проучвания регистрират по-висока честота на макропролактинемия при жени в млада и средна възраст (4,6,16,21). Проспективни лабораторни студии, базирани на РЕГ преципитационния тест, определят честотата на макропролактинемията сред лицата с хиперпролактинемия на 9% до 26 % (1,6,11,14,19,30,31,34,36). Едно ново проучване, базирано на ГФХ определя тази честота на 29 % (22).

Клинична картина при макропролактинемия

Отсъствието на класическите симптоми – нарушения в менструалния цикъл, галакторея, инфертилитет, намалено либидо при лица с хиперпролактинемия насочва към наличие на макропролактинемия (10,11,14,20,22,26). Възможни са асимптоматични форми - първата описана в литературата пациентка с хиперпролактинемия вследствие на макропролактинемия е имала редовен менструален цикъл и запазен фертилитет. Най-често пациентите с макропролактинемия се манифестират олигосимптоматично, като присъства поне един от водещите симптоми – галакторея или олигоменорея (11,36). От друга страна, са налице достатъчно съобщения за пациенти с макропролактинемия, изявила се с характерни за хиперпролактинемичния синдром симптоми (22). Според Vilar и сътр. диференциалната диагноза между пациентите с макропролактинемия и тези с хиперпролактинемия, дължаща се на свръхсекреция на мономерната форма, не може да се базира на клиничната и лабораторната находка. Препоръчителен е скрининг за макропролактинемия при всички пациенти, не само при асимптоматичните и олигосимптоматичните форми (39).

Биоактивност на макропролактина

Олигосимптоматичното протичане на макропролактинемията се отдава на намалена биологична активност на високомоле-

кулната форма на пролактина в сравнение с мономерния пролактин (9,20,28). Данните са противоречиви, в литературата има достатъчно съобщения за случаи на макропролактинемия с високомолекулни форми на серумния пролактин с по-ниска, по-висока или сравнима с тази на мономерната форма биологична активност (13,17,20,21,25). De Scherper и сътр. обясняват тези разлики в биоактивността на макропролактина с хетерогенната му структура. При лица с макропролактинемия и липса на PRL-IgG комплекси в серума, биологичната активност корелира право пропорционално с количеството на свободния пролактин, а не с тоталните пролактинови концентрации. Това дава основание да се предположи, че високомолекулните комплекси несъдържащи IgG антитела нямат агонистична активност по отношение на пролактиновите рецептори. От друга страна, биологичната активност на серуми, съдържащи PRL-IgG-комплекси, показва добра корелация с общите пролактинови концентрации, което е в подкрепа на тезата, че тази високомолекулна форма притежава собствена биоактивност (4,16,18,21). Някои автори обясняват вариабилността в клиничната изява с флукутиращите нива на биоактивния мономерен пролактин в резултат на дисоциацията *in vivo* на по-нестабилния макропролактин (9,17,38). Проучвания върху NB2 лимфомни клетки показващи, че IgG свързания пролактин е напълно биоактивен, подкрепят тази хипотеза (5). Наличието на редуцирана активност *in vivo* най-вероятно се дължи на намалената бионаличност. Поради голямата си молекулна маса, аутоимунният комплекс е неспособен да премине през съдовия ендотел и да достигне рецепторите за пролактин. Друг аргумент в полза на това, че макропролактинът е с намалена биоактивност, е фактът, че той не влияе върху контрола на секрецията на пролактин от хипофизата по механизма на късата обратна връзка, както и на секрецията на гонадотропини, за разлика от мономерния пролактин. В случаи на хиперпролактинемия, дължаща се

на повишени нива на макропролактина, секретирането на мономерен пролактин от хипофизата в отговор на D2-антагонисти е нормално, нивата на серумния естрадиол и ЛХ са значимо по-високи в сравнение с нивата им при пациенти с класическата хиперпролактинемия в резултат на мономерния пролактин (1,20,26). Нови експериментални студии показаха, че епитопите на пролактиновата молекула, с които се свързват анти-пролактиновите антители, се намират в непосредствена близост до мястото за свързване с пролактиновия рецептор, което дава основание на авторите да приемат супресивен ефект на антителата върху биоактивността на макропролактина (13).

Образна диагностика при суспектна макропролактинемия

Болшинството от пациентите с макропролактинемия са с нормално изобразяване на хипофизата при образните изследвания (СТ или ЯМР с контраст). Хипофизни микроаденоми се описват при 3,7% до 21,9% от пациентите (8,19,22,28). Находката от образните изследвания при тези пациенти трябва да бъде интерпретирана внимателно поради високата честота на т.нар. инциденталомии (хормононесекретиращи хипофизни аденоми) (12). От друга страна, макропролактинемия с циркулиращи пролактин – IgG комплекси е описана при пациент с менингеом и компресивен хиазмален синдром, както и при пациент с резидуален макропролактином (4).

Лечение на макропролактинемията – „за“ или „против“?

Дилемата да лекуваме или не доказана макропролактинемия все още не е намерила категоричен отговор. При лечение с допаминови агонисти на симптоматични пациенти с макропролактинемия се наблюдава подобрене на състоянието само в някои от случаите (8,22,28) и намаление на нивата на пролактина – при по-малко от половината (8,22,36). Според Soong et al потискането на секрецията на пролактин с допа-

минови агонисти при хиперпролактинемия, дължаща се на повишени нива макропролактин, има по-слаб ефект върху менструалните нарушения, в сравнение с тази в резултат само на мономерен пролактин (18).

Болшинството автори споделят становището, че не е необходимо лечение с допаминови агонисти при асимптоматични пациенти с нормална находка от образните изследвания на хипофизата, като в тези случаи препоръчват само периодично проследяване (3,9,26,37,40). При симптоматични пациенти, при които е налице някой от класическите симптоми като менструални нарушения, галакторея или стерилитет, лечението с допаминови агонисти е оправдано.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bjoro T, L Morkrid, R Wergeland, A Turter, A Kvistborg, T Sand, P Torjesen Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150–170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55:139–147
2. Cavaco B, V Leite, MA Santos, E Arranhado, LG Sobrinho. Some forms of big-big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:2342-2346.
3. De Schepper J, J. Schiettecatte, BVelkeniers, Z Blumenfeld, M Shteinberg, P Devroey, EAnckaert, J Smitz, PVerdood, R Hooghe, E Hooghe-Peters. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin – IgG complexes. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 201–207
4. Corenblum B Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1990; 53: 165-167.
5. Fabre-Brue C, E Roth, G Simonin, C Palix, PM Martin, T Brue. Macroprolactinemia: a cause of hyperprolactinemia in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10: 411-417.
6. Fahie-Wilson MN and SG Soule. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Annals of Clinical Biochemistry* 1997; 34: 252– 258.
7. Fahie-Wilson M, D Halsall. Polyethylene glycol precipitation: proceed with care *Ann Clin Biochem* 2008; 45:233-235.
8. Fideleff H, G Ruibal, H Boquete, A.Pujol, A Sequera, P Sobrado. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm Res* 2000; 53:16-19.
9. Fraser IS, ZG Lun, JP Zhou, AC Herington, G McCarron, I Caterson et al. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metabol* 1989; 69: 585– 592.
10. Gibney J, TP Smith, TJ McKenna. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:633–643
11. Gibney J., TP Smith and TJ McKenna. The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. *J Clin Endocrinol & Metab* 2005; 90(7)3927-3932
12. Hall WA, MG Luciano, JL Doppman, NJ Patronas and EH Oldfield. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 817–820.
13. Hattori N, Y Nakayama, K Kitagawa, T Ishihara, Y Saiki and C Inagaki. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies suppress PRL bioactivity in patients with macroprolactinaemia. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 72-76
14. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92:171–177
15. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its aetiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-590.
16. Hattori N, K Ikekubo, T Ishihara, K Moridera M Hino and H Kurahachi. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *European Journal of Endocrinology* 1994; 130: 438– 445.
17. Hattori N and C Inagaki. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL– immunoglobulin G complex. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 3107 –3110.
18. Hattori N, T Ishihara, K Ikekubo, K Moridera, M Hino, H Kurahachi. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1226-1269.
19. Hauache OM, AJ Rocha, AC Maia, RM Maciel, JG Vieira. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:327–331
20. Jackson RD, J Wortsman, WB Malarkey. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 258-264.
21. Leite V, H Cosby, LG Sobrinho, MA Fresnoza, MA Santos, HG Friesen. Characterisation of big-big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 365-372.
22. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2743-2746
23. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin - a "new" cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 429-432
24. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992 21:877–901
25. Ohnami S, S Eto, T Soejima, H Nakata. Characterization of 'big big prolactin' in serum and tumor extract in patients with PRL-secreting tumor. *Endocrinology* 1987; 34: 325– 334.
26. Olukoga AO. Macroprolactin is clinically important [Letter]. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4833-4834.
27. 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.
28. Pereira MC, LG Sobrinho, AM Afonso, JM Ferreira, MA Santos, MFF Sousa. Is idiopathic hyperprolactinaemia a transitional stage toward prolactinoma? *Obstet Gynaecol* 1987;70:305-308.

29. Ram S, B Harris, JR Fernando, R Gama and M Fahie-Wilson False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann Clin Biochem* 2008;45:256-259

30. Sanchez-Eixerres MR, M Mauri, R Alfayate et al. Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys 2010. *Horm Res* 2001;56: 87-92.

31. Sapin R, F, Gasser D Grucker. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002; 316: 33-41.

32. Schiettecatte J, J De Schepper, B Velkeniers, J Smits, A Van Steirteghem. Rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin G complexes by immunoprecipitation with anti-human IgG-agarose. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2001; 39: 1244-1248.

33. Suh HK, AG Frantz. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 928-935.

34. 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.

35. Toldy E et al. Central Laboratory, Markusovszky Teaching Hospital of County Vas, Szombathely, Hungary

36. 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.

37. Vassilatou E, P Schinochoritis, S Marioli, I Tzavara. Macroprolactinemia in a young man and review of the literature. *Hormones* 2003; 2: 130-134.

38. Vieira JGH, TT Tachibana, LH Obara, RMB Maciel. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998;44: 1758-1759

39. Vilar L, LA Naves, MC Freitas, M Lima, V Canadas, JL Albuquerque, R Lyra, MF Azevedo, LA Casulari. Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(2):79-86.

40. Whittaker PG, T Wilcox, T Lind. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53: 863-866.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова

Клиничен център по ендокринология
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ №6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Atanaska Elenkova

Clinical Center of Endocrinology
USHATE „Acad. Ivan Penchev“
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia

Случай на тиреотоксична криза при пациент с чернодробна трансплантация

Л. Спасов(1), Б. Лозанов (1) В. Пашев(1), Т. Сечанов(2), А. Станчева (1)

Университетска болница „Лозенец“(1),

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София (2)

Thyroid Storm After the Liver Transplantation in a Patient with Hepatic Cirrhosis

L. Spassov (1), B. Lozanov (1), V.Pashev (1), T. Sechanov (2), A. Stancheva (1)

University Hospital „Lozenetz“ – Sofia (1),

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia (2)

Резюме

Тиреотоксичната криза е застрашаващо живота усложнение на тиреотоксикозата, което обичайно се развива при болни с други тежки заболявания или след проведени хирургически интервенции. Смъртността в тези случаи е твърде висока (40-50%).

Ние описваме един рядък случай на тиреотоксична криза при мъж на 53г възраст с чернодробна цироза в краен стадий, преведен за чернодробна трансплантация по спешност поради рязко влошаване на състоянието. При постъпването бяха налице данни за тежка тиреотоксикоза с екстремна тахикардия, предсърдно мъждене, пулмо-кардиална недостатъчност, фебрилитет и кома на фона на генерализиран иктер, асцит и стомашно кървене вследствие нарушена хемокоагулация. Установихме високостепенна нодозна гуша, висок

Abstract

The thyroid storm is a life-threatening complication of thyrotoxicosis, which usually occurs in patients who have other major illnesses or underwent a surgery. The mortality rate in this condition is very high (40-50%).

We describe a rare case of thyroid storm in a male 53 y of age with a terminal stage, hepatic cirrhosis who was transferred for emergency liver transplantation. The nodular goiter, very high FT4, low TSH and FT3, positive TPO-Ab were established corresponding to the severe thyrotoxicosis which was manifested with extreme tachycardia, atrial fibrillation, pulmocardial failure, fever, icter, gastric bleeding, agitation and coma. The intensive management of the thyroid storm was directed towards decreasing of the thyroid hormone production and peripheral action with Amiodarone (1200 mg/24h), 5% Lugol solution and methimazole

СТ4, субнормални стойности на ТСХ и СТЗ при позитивни ТПО-антитела. Приложено то лечение включваше средства за бързо блокиране на секрецията и периферния ефект на тиреоидните хормони с Амиодарон (1200 мг д/24ч), 5% Луголов разтвор и Метимазол (Thyrosol 60 мг дн, със стомашна сонда), бета-блокери., успоредно с интензивна реанимация – рехидратация с водно-солеви и глюкозни разтвори, глюкокортикоиди, дигиталисови препарати и пресорни агенти, апаратно обдишване с кислород.

Трансплантация на черен гроб от трупен донор бе извършена на 5-ия ден след приемането. Реанимацията, тиреостатичното и йодно лечение през устата бяха продължени до подобряване на състоянието, позволило предприемане на тиреоидектомия на 21-ия ден след чернодробната трансплантация. Към 7-ия ден след тоталната аблация на жлезата серумният СТ4 спадна до субнормални стойности с успоредно бързо подобрене на клиничните прояви и общото състояние. Пациентът беше изписан в добро състояние няколко седмици по-късно при заместително лечение с L-Thyroxin 125 mcg/24 ч. След съответна рехабилитация състоянието му се възстанови за няколко месеци до степен да упражнява професията си като юрист. Може да се предположи, че аутоимунната тиреоидна болест (Базедова болест и нодозна трансформация на жлезата), недиагностицирана и нелекувана за продължителен период, се явява основен фактор за развитието на хроничен хепатит с последваща чернодробна цироза. Обсъжда се и възможен хепатотоксичен ефект на пропилтиоурацил, назначен преди постъпването, като причина за настъпилото рязко влошаване на състоянието. Приложеният венозно Амиодарон е много важен елемент в комплексното лечение на тиреотоксичната криза и подготовката на болния за извършване на чернодробната трансплантация. Тиреоидектомията, извършена след интензивна подготовка с тиреостатици,

60 mg/24h (implemented by a nasogastric tube), beta-blockers.i.v. The supportive measures included an aggressive fluid and electrolytes replacement, glucocorticoids, digitalization and pressor agents and apparatus oxygen therapy.

The liver transplantation was carried out on the 5th day after admission. Antithyroid and intensive therapy was continued three weeks later until his condition was improving and a total thyroidectomy was done. It resulted in a rapid decrease of serum FT4 which fell to subnormal level after 7 days corresponding to a rapid improvement of most clinical features. The patient was discharged in a good condition after several weeks with replacement therapy by Levothyroxine 125 mcg daily. He returned to his occasional occupation as a lawyer several months later.

It was assumed that autoimmune thyroid disease (Graves' disease) which obviously remained not diagnosed and treated for a long time appeared as a main factor for the development of chronic hepatitis and cirrhosis in our patient. The hepatotoxic effects of propylthiouracil recommended 2 weeks before admission might have contribute to the acute progress of the disturbances requiring liver transplantation to be carried out in emergency. The administer intravenous Amiodarone was very important in the management of the thyroid storm and for the rapid preparation of the patient for the transplantation. The total thyroidectomy after intensive, antithyroid and immunosuppressive therapy performed three weeks later probably had a crucial role for the favourable outcome.

йог и имunosупресивни средства вероятно, е от решаваща роля за благоприятни краен резултат.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреотоксична криза, чернодробна трансплантация, чернодробна цирроза

Тиреотоксичната криза е тежко усложнение на хипертиреозидизма, което се развива най-често във връзка с други тежки заболявания, хирургически интервенции или други стресови фактори. В разгърнатата си форма и при недостатъчно насочена, интензивна терапия тя пряко застрашава живота на пациентите. Леталитетът е особено висок в случаите с тежки оперативни интервенции на различни органи и/или на щитовидната жлеза, особено при неовладяно хипертиреозидно състояние поради краткотрайна или неадекватно дозирана тиреостатична подготовка. Големи затруднения съществуват в случаите, при които са налице противопоказания за прилагане на тиреостатици, като наличие на тежки чернодробни заболявания и чернодробна недостатъчност. При тези случаи предприемането на чернодробна трансплантация в условия на спешност крие изключително висок риск за развитие на неовладяема тиреотоксична криза. Непредвидима остава и реакцията на трансплантирания черен дроб към прилаганите в следоперативния период тиреостатици, без които леталният изход би бил неизбежен. Това налага взимане на нестандартни решения, които трябва да бъдат съобразени с конкретната ситуация и с възможните вторични компликации. Тук описваме подобен случай, чийто краен изход е напълно благоприятен.

Описание на случая

Касае се за 53 г. мъж (А. М. М.) с декомпенсирана чернодробна цирроза и портална

KEY WORDS: thyroid storm, liver transplantation, hepatic cirrhosis

хипертония. Заболяването е диагностицирано през 2005 г. по повод масивен кръвоизлив от варици на хранопровода, за които е било извършено връзково лигиране на 6 варикозни възли. В началото на м април 2007 г. приет в ВМА – София поради влошаване на състоянието, развитие на генерализиран иктер, оточен синдром и асцит. За първи път тогава е била установена ногозна гуша с лабораторни данни за хипертиреозидизъм, по повод на който е започнато тиреостатично лечение с пропицил (4 табл. дн). През следващите две седмици състоянието му прогресивно се влошава, развива се хеморагична диатеза с мелена и прогресираща анемия.

Болният беше преведен по спешност в УБ „Лозенец“ за извършване на чернодробна трансплантация. Общото му състояние бе много тежко, с нарушено съзнание и прояви на остра дихателна недостатъчност, наложила продължителна апаратна вентилация с интубация. Липсваха данни за огнищна неврологична симптоматика. Клинично и ехографски щитовидната жлеза бе увеличена от III-та степен (по СЗО), с много плътна консистенция и наличие на множеството възлести формации в двата дяла. Установи се голям хематом, обхващащ ложето на жлезата, както и околните меки тъкани в дясната половина на шията. Налице бе умерена проптоза на двете очни ябълки (21 - 22 мм по Hertell), с конюнктивална инекция и хемоза от II-ра ст. Сърдечната дейност бе високофреквентна (180 – 200/мин), с абсолютна аритмия при предсърдно мъждене. Хормоналните изследвания показаха данни за активна тиреотоксикоза:

висок FT4-33,1 pM/L (ref.r. 9-19,1), нисък TSH – 0,017 (ref.r. 0,35 – 4,94 mIU/ml) и субнормален FT3-2,1 (ref.r. 2,6 – 5,7 pM/L). Тиреоидните антитела бяха положителни: Anti-TPO 35,3 (ref.r. 0 – 5,6 mU/L), Anti-TG - 32,5 (ref.r. 0 – 4,11 mU/L). Биохимичните изследвания показаха много високи стойности на кр.билирубин и трансаминазите (общ бил. – над 513 mcM/L, директен 176,4 mcM/L, GOT-112 U/L, GPT-93 U/L), алкална фосфатаза до 600 U/L, амилаза 122 U/L, кр. захар 9,09 mM/L, креатинин 59 mM/L, урея 24,5 mM/L, общ белтък – 46 g/l, албумин 28 g/l, фибриноген <0,7 g/l, INR – 4,9, АРТТ 80,4 s, Хб-89 g/l, еритро. 2,3, хематокрит 24, левкоцити 21,3, тромбоцити 335.

В рамките на общите реанимационните мероприятия за стабилизиране на състоянието се започна интензивна терапия на тиреотоксикозата, включваща високи дози метил-меркаптоимидазол (тирозол 12 табл. дн.), последвани от масивни дози йод – 5% Луголов разтвор през устата (от 30 до 90 капки дневно, дадени фракционно със стомашна сонда) и венозна капелна инфузия на Amiodaron (Cordaron) 1200 mg/24ч. Продължиха инфузиите на водно-солеви и глюкозни разтвори с малки дози инсулин, бета-блокери и кортизонови препарати при непрекъснатата апаратна вентилация.

При условия на спешност, на 5-ия ден след включване на антитиреоидното лечение бе извършена трансплантация на черен дроб от трупен донор, последвана от продължителна имunosупресивна терапия. Следоперативният период протече тежко, белязан от септични усложнения, интраабдоминално кървене на първия следоперативен ден, овладяно оперативно, както и с развитие на остра бъбречна недостатъчност, наложила CVVHDF до 7-ия следоперативен ден. Лечението с йодни препарати и тирозол бе продължено при много добър толеранс от трансплантирания черен дроб.

Към 21-ия ден след трансплантацията FT4 бе снижено до 22,4 pM/L при FT3 pM/L и TSH 0,10 mIU/ml. Направената КТ на шията и медиастинума установи значително стеснение на лумена на трахеята на новообразована жлеза, която бе значително

увеличена, с ногозни формации, калцификати и наличие на хематом обхващащ ложето на жлезата и меките тъкани на шията. Състоянието на пациента наложи извършване на трахеостоми, последвана от тиреоидектомия на 22-ия ден след трансплантацията. При извършената оперативна интервенция се намери силно увеличена увеличена от III-та степен (по СЗО), с наличие на множество ногозни формации и хематоми. Трайният хистологичен препарат показва картината на ногозна макрофоликуларна струма, без белези на атипизъм.

След извършената тиреоидектомия състоянието на пациента бързо се подобри и на 4-ия ден FT 4 влезе в референтните граници (13,0 pM/L). На 7-ия ден, при стойност 9,2 pM/L (долна граница на нормата), се включи заместително хормонално лечение в постепенно покачващи се дози Левотироксин. На 30-ия ден след тиреоидектомията, на фона на L-Thyroxin 150 mcg дневно, пациентът бе с нормални стойности на тиреоидните хормони в серума: TSH - 3,46 mIU/ml, FT4-10,4 pM/L, в еутиреоидно клинично състояние. Жизнено важните параметри се възстановиха, с изключение на тежката мускулна хипотрофия и адинамия до невъзможност за задържане на главата и изключително слаб отговор на електростимулация. След продължителна рехабилитация тези прояви отзвучаха и болният се възстанови до степен да води нормален личен живот и да упражнява професията си като юрист. Проследяването на пациента през следващите месеци показва запазване на еутиреоидния статус при трайна поддържаща доза Левотироксин 112 mcg дневно. На този фон лабораторните резултати от 8.07.2008г. показаха, че всички функционални и имунологични тиреоидни тестове са в референтни граници : TSH- 2,96 mIU/ml, FT4 – 12,8 pM/L, FT3 – 2,2 pM/L, Anti-TG-3,99 IU/ml, Anti-TPO- 1,9 IU/ml.

Обсъждане

Клиничните и лабораторни данни, отнасящи се до тиреоидния статус на паци-

ента, съответстват на тежко хипертиреоидно състояние, прогресирало до тиреотоксична криза със застрашаващи живота прояви от страна на всички системи, включително тежки нарушения в съзнанието и сърдечно-съдовата дейност, остра дихателна и бъбречна недостатъчност, прострация. Същите се разгръщат на фона на декомпенсирана чернодробна цироза с иктер, портална хипертония, асцит, хеморагична диатеза и тежък анемичен синдром. За бързата прогресия на чернодробната недостатъчност несъмнено голям дял има хипертиреоидизмът, останал дълго време недиагностициран и нелекуван. В този смисъл говори наличието на високостепенна ногозна струма с калцификати, чието развитие по правило е хронично, за период не по-къс от няколко години или десетилетия.

Доказано е, че хроничният хипертиреоидизъм може да доведе до хроничен хепатит с развитие на интерстициална фиброзна реакция (6). Това може да бъде свързано както с директни токсични ефекти на тиреоидните хормони върху хепатоцита, така и с аутоимунни реакции към чернодробно-клетъчни антигени, асоциирани с тиреоидната аутоимунна болест. В конкретния случай, наличието на циркулиращи тиреоидни антитела (позитивни ТРО-Ат, ТГ-Ат) и данните за тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО кл3а,2б) ни дадоха основание да поставим диагнозата Базедова болест с ногозна трансформация на жлезата при голяма давност на заболяването.

Възможно е започнатото няколко седмици по-рано тиреостатично лечение с пропил-тиоурацил (Propylcil) да бъде един от провокиращите фактори за изявата на хепатотоксична реакция с некротични процеси, която дава тласък и влошава рязко основното чернодробно заболяване. Според някои литературни данни такива реакции се наблюдават в 6% от случаите (4,9,10). По принцип, при хепатални лезии средства на избор за подтискане на хипертиреоидизма са препарати, принадлежащи към групата на метил-меркаптоимидазо-

ла (Methimazole, Thyrosol и др). Чернодробните реакции при тях са много по-редки и обикновено протичат по типа на бенигна интрахепатална холостаза без развитие на тежки паренхимни лезии (5). Тиреостатичното лечение има за цел блокиране на тиреоидната хормоносинтеза и е един от елементите при спешната подготовка на пациента за предприемане на хирургическа интервенция (субтотална резекция или тиреоидектомия), явяваща се най-сигурният и бърз метод за ликвидирание на хипертиреоидното състояние и подобряване на чернодробната функция.

При тиреотоксична криза е абсолютно показано венозно прилагане на йодни препарати във високи дози целящо бързо блокиране на тиреоидната хормонална секреция, както и подтискане на периферната конверсия на тироксина (Т4) в активен хормон (Т3). Йодът е животоспасяващо средство поради факта, че тиреостатиците, прилагани само орално, имат относително дълъг латентен период (4 до 7 дни) до началото и пълната изява на ефекта им (8). В конкретния случай ние използвахме нестандартен лечебен подход като приложихме Амиодарон (Кордарон) във венозни инфузии по 1200 мг/24 ч за 4 последователни дни успоредно с Луголов разтвор 5%, дадени със стомашна сонда в дози 30 до 60 к-ки дневно (разпределени в 4 приема) до извършване на чернодробната трансплантация. До следващата оперативна интервенция – тиреоидектомията, продължихме Луголовият разтвор за период от 3 седмици. Същата бе абсолютно показана и поради изявения компресивния синдром, довел до значими респираторни нарушения.

Извършената тотална аблация на жлезата бе последвана от бързо снижение на серумните нива на тироксина, които достигнаха субнормални стойности към 7-ия ден след интервенцията. Настъпилото бързо клинично подобрене на сърдечно-съдовата съдова и централно-мозъчна симптоматика само по себе си е доказателство за водещата роля на тиреоток-

сикозата в цялостната клинична картина. За това говори и фактът, че през целия период след чернодробната трансплантация не бяха отбелязани съществени отклонения в чернодробната функционални показатели на транспланта, въпреки провежданото интензивно тиреостатично лечение с Тирозол (Methimazole). Амиодаронът, който обичайно не трябва да бъде прилаган при пациенти с тиреотоксикоза, в конкретния случай бе показан в предоперативната подготовка за извършване на чернодробната трансплантация по две причини: 1. като йод-съдържащ препарат за венозно приложение (37% съдържание на елементарен йод), 2. като мощно антиаритмично средство при наличие на предсърдно мъжгене с висока камерна честота, превъзхождащо ефекта на бета-блокериите. Бета-блокадата потенцира ефекта му както на централно ниво (върху миокарда), така и в периферията, подтискайки тъканната конверсия на Т4 в Т3 (3). Такъв подход

трябва да се има предвид при подобни ситуации, по-специално ако липсват възможности за венозно приложение на други йодни препарати. Алтернативни методи при тези случаи са също инжектиране на йодконтрастни вещества или плазмафереза (1).

Съвременните литературни данни посочват, че леталитетът при вече настъпила тиреотоксична криза е 20 до 40%, докато в миналото същият е бил двукратно по-висок. Според някои автори същият може да бъде снижен до 20% при условие, че своевременно бъде извършена тиреоектомия с цел бързо и трайно ликвидиране на хормоналния ексцес (2,7). В нашия случай рискът за живота на пациента бе изключително висок поради тежестта на основното чернодробно заболяване и настъпилите усложнения. Животоспасяващи при него бяха приложените извън стандартните схеми терапевтични методи, последвани от хирургическа аблация на щитовидната жлеза в условия на интензивна реанимация.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Enghofer M, K. Badenhoop, S. Zeuzem et al: Fulminant Hepatitis A in a Patient with Severe Hyperthyroidism: Rapid Recovery from Hepatic Coma after Plasmapheresis and Total Thyroidectomy, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 85, 2000, 5, 1765-69
2. Hintze G., J. Kubberling, K. Usadel: Schwere jodinduzierte Hyperthyreose und Thyroidectomy, *Innere Medizin*, 16 1989, 161 - 164
3. Kuwajerwala N: Thyroid, Thyrotoxic Storm Following Thyroidectomy, *E-medicine, Section 1, Aug 14, 2007*
4. Liaw YF, M. Huang, K. Fan et al: Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patient with hyperthyroidism. *A cohort study, Ann Intern. Med*, 118, 1993, 424 - 428
5. Majeed M, A Babu: Cholestasis Secondary to Hyperthyroidism Made Worse by Methimazole, *American J Med Sci*, 332, 2006, 1, 51-53
6. Malik R and H. Hodgson: The relationship between the thyroid gland and the liver, *Q J Med*, 95, 2002, 559 - 569
7. Mathur R and M. Stuppler: Thyroid Storm: An Emergency of the Thyroid, *Last Edit. Revue*, 11, 28, 2006
8. Romaldini J, N. Bromberg, R. Werner et al: Comparison of effects of high and low dosage regimen of antithyroid drugs in the management of Graves hyperthy

roidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 183, 563 - 570

9. Sipl WE et al: Propylthiouracil associated liver failure presenting as probable autoimmune hepatitis in a child with Graves' disease, *Pediatr. Transplant.*, 10, 2006, 4, 525 - 528

10. Weiss M, D. Hassin, H. Bank: Propylthiouracil-induced hepatic damage, *Arch Intern Med*, 140, 1980, 1184 - 85

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Боян Лозанов,

Университетска болница „Лозенец“
ул Козяк № 1, София – 1407

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Boyan Lozanov, PhD

University Hospital „Lozenetz“

1. Kosyak Str,
1407 Sofia, Bulgaria

E-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

2. Избира за членове:

- Атанас Тодоров Мерджанов;
- Станимир Янков Илчев.

Решението е прието от 40-то Народно събрание на 13 ноември 2008 г. и е подпечатано с официалния печат на Народното събрание.

За председател на Народното събрание:
Любен Корнезов

6448

ДЕКЛАРАЦИЯ

на Народното събрание на Република България по повод 14 ноември, Световен ден за борба с диабета, в подкрепа на действията за ограничаване и контрол на захарния диабет в Република България

Ние, народните представители в Четиридесетото Народно събрание на Република България, като подчертаваме:

- значението на приетата на 16 януари 2006 г. от Европейския парламент Декларация за диабета, в която се призовава страните членки да отдадат приоритет на диабета, да насърчат създаването на национални диабетни планове и да разработят стратегии за превенция, диагностика и контрол на диабета;

- значението на приетата на 20 декември 2006 г. Резолюция на Генералната асамблея на Организацията на обединените нации, която приканва държавите членки да разработят национална политика за превенция и адекватно лечение на захарния диабет, като отбелязваме, че:

- вниманието на европейското общество все повече се насочва към захарния диабет, поради растящите темпове на разпространение на това социално значимо заболяване;

- захарният диабет е една от основните причини за преждевременна смърт в световен мащаб; навсякъде 10 секунди един човек умира вследствие на усложненията от тази болест;

- епидемията от диабет поставя на голям риск икономическите системи на европейските страни и най-вече държавите членки от Източна Европа;

- в България разпространението на захарния диабет придобива застрашаващи размери и според данни на Световната здравна организация и Международната диабетна федерация засяга 7,6 % от населението. От тях 40 % не знаят, че вече са развили заболяването, а други 6,1 % от населението са в състояние наречено „преддиабет“, и през следващите години голямата част от тях ще развият това заболяване;

- заболяването засяга едно от челните места в структурата на заболяемостта и смъртността в нашата страна, като около 75 % от диагностицираните диабетици са с лош метаболитен контрол, което води до развитие на усложнения – миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, слепота, ампутации и хронична бъбречна недостатъчност;

- диабетът може да бъде контролиран с подходящи грижи, обучение и съвременно лечение; опитът на водещите страни показва,

че ранната диагноза, ефективната профилактика и лечение на диабета и неговите усложнения, както и обучението на пациентите са от съществено значение за ограничаване заболяемостта, на появата и прогресирането на усложненията, на инвалидността и смъртността от захарен диабет, което би довело до подобряване на качеството на живот на хората с диабет;

- наличието на ефективна Национална програма за борба със захарния диабет и Национален план за действие за профилактика, ранна диагностика и адекватно лечение на диабета значително ще намали неблагоприятните показатели по отношение на захарния диабет в България и чувствително ще намали разходите за лечение;

убедено заявяваме, че:

- ще съдействаме чрез законодателни инициативи за създаване на условия за ефективна борба с диабета и възможности за прилагане на европейските стандарти за профилактика, лечение и грижа за пациентите;

- захарният диабет като сериозен социално-икономически проблем трябва да бъде национален здравен приоритет в политиките на всички отговорни институции;

- е необходимо като неизменна част от ограничаването и контрола на заболяването в България, провеждането на широка обществена информационна кампания относно профилактиката на захарния диабет;

- е наложително изграждането и въвеждането на Национален диабетен регистър и на всеобхватна национална информационна система на пациентите със захарен диабет в България;

- приоритет на отговорните институции в Република България трябва да бъде изготвянето на Национална програма за борба със захарния диабет и Национален план за действие за профилактика, ранна диагностика и адекватно лечение на диабета в съответствие с препоръките на Европейския парламент, Световната здравна организация и Организацията на обединените нации;

- Националната програма за борба със захарния диабет и Националният план за действие за профилактика, ранна диагностика и адекватно лечение на диабета да бъдат внесени за обсъждане и приемане от Народното събрание;

- е наложително след приемането на програмата и плана за действие отговорните институции да предприемат необходимите действия за осигуряване на съответстващо финансиране за ефективно изпълнение на целите, заложи в тези документи;

- е наложително създаването на ефективни механизми за контрол по изпълнението на целите, заложи в гореспоменатите документи.

Декларацията е приета от 40-то Народно събрание на 14 ноември 2008 г. и е подпечатана с официалния печат на Народното събрание.

Председател на Народното събрание:
Георги Пирински

6392

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

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

University, Hospital of Endocrinology
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia - Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874
145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

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

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

Книгопис

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

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:

Universit, Hospital of Endocrinology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Доц. Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ

Отговорен редактор
Румен НИНОВ

© *Първа корица и графичен дизайн*
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

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

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

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

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