

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

А. Булатов (Москва), Г. Ердоган (Анкара), А.
Изидори (Рим), Б. Каранфилски (Скопие), П.
Кенгъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн), М. Кокулеско
(Букурещ), Г. Красас (Солун), П. Лауберг (Дания),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер), С.
Рефетоф (Чикаго), М. Серрано Риос (Мадрид), Й.
Фьовени (Бугапеща)

International Scientific Board:

A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),
G. Erdogan (Ankara), J. Fovenyi (Budapest),
A. Isidori (Rome), B. Karanfilski (Scopie), P. Kendall-
Taylor (Newcastle upon Tyne), G. Krassas (Thessa-
loniki), P. Lauberg (Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff),
E. Nieschlag (Munster), S. Refetoff (Chicago), M. Ser-
rano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVII, книжка 4, 2012

Съдържание

Оригинални статии

- А-М. Борисова, А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, Е. Блажева, Т. Тодоров**
Разпространение на захарния диабет и преддиабет в България днес 182
- Жейна Чернева, Стефан Денчев, Радостина Чернева**
Хиперглицемични показатели при хоспитализацията за диагноза на нарушенията в
глюкозния метаболизъм след остър коронарен синдром 193
- Анелия Томова, Ралица Робева, Филип Куманов**
Връзка между телесното тегло и пубертетното развитие на момчетата 205
- Мария Бояджиева, Илияна Атанасова, Сабина Захариева**
Честота на аутоимунния гестационен захарен диабет 212

Обзори

- Ива Стоева, Ани Аройо**
Множествен тропен дефицит и транскрипционния фактор профет на PIT-1 (PROP-1) 219

Указания за авторите 235

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

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XVII, number 4, 2012

Contents

Originale articles

Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, E. Blajeva, T. Todorov

Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria Today182

Zheina Cherneva, Stefan Denchev, Radostina Cherneva

Hyperglycaemic Indicators at Admission in Diagnostics of Impairment of Glucose Metabolism
after Acute Coronary Syndrome 193

Anelia Tomova, Ralitsa Robeva, Philip Kumanov

Relationship Between Body Weight and Pubertal Development in Boys 205

Maria Boyadzhieva, Iliana Atanasova, Sabina Zaharieva

Prevalence of Autoimmune Gestational Diabetes..... 212

Reviews

Iva Stoeva, Ani Aroyo

Combined Pituitary Hormone Deficiency and the Transcriptional Factor (PROP-1) 219

Instructions to Authors 235

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

Разпространение на захарния диабет и предиабет в България днес

А-М. Борисова, А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, ¹Е. Блажева, Т. Тодоров

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София;

¹Клинична лаборатория, Болница за спешна помощ „Пирогов“ – София

Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria Today

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, ¹E. Blajeva, T. Todorov

University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia;

¹Clinical laboratory, Urgent Hospital „Pirogov“ – Sofia

Резюме

Захарният диабет е сериозен здравен проблем. Проучванията върху разпространението на заболяванията са важни за определяне на размера им и за насоките на приоритетите в решаването им.

Целта на настоящото изследване е да се определи актуалното разпространение на захарния диабет и предиабет сред българската популация над 20 годишна възраст.

Материал и методи: Данните са получени от българско мултицентрово проучване, което по същество е трансверзално и включва 12 български региона с общо 2032 лица – жени и мъже на средна възраст – 49,30±14,75 г. Възрастовият подбор бе съобразен с методологията на Международната диабетна федерация за оценка разпространението на диабета сред възрастни (20-79 години), както и според последното преброяване на населението 01-28

Abstract

Diabetes is a serious health problem. Studies on the prevalence of the disease are important for determining its scale and the priority directions for solving the issues it poses.

The aim of this study was to determine the current prevalence of diabetes and prediabetes among the Bulgarian population above 20 years of age.

Material and methods: Data were obtained from the Bulgarian transverse multicenter study, that was carried out in 12 Bulgarian regions with a total of 2032 participants – men and women of mean age 49,3±14,75 y. The age selection methodology was consistent with the International Diabetes Federation for the assessment of the prevalence of diabetes among adults (20-79 years), and according to the last census by the National Statistical Institute (1 to 28 February 2011). Diabetic status was defined according to the criteria of the WHO, 1999.

февруари 2011 г. на НСИ. Диабетният статус е дефиниран според критериите на СЗО от 1999 г. Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0.

Резултати и обсъждане: Диабетът в страната има честота 9,6% (диагностициран – 7,1% и недиагностициран – 2,5%), а предиабетът – 3,7% (нарушен глюкозен толеранс – 1,6% и нарушена гликемия на гладно – 2,1%). Честотата на диабета е значимо по-висока при мъжете в сравнение с жените – 56,7% мъже-диабетици срещу 43,3% жени-диабетици ($p < 0,001$). Възрастовото разпределение на диабета показва, че след 50 годишна възраст са 83% от всички диабетици. За възрастта от 20г до 50 г. прави впечатление, че в десетилетието 40-49г. се намират 75,8% от всички диабетици. Следователно 40 годишната възраст трябва да бъде за нас сигнал, че е необходимо вече да търсим захарен диабет и особено при наличие и на друг рисков фактор.

Заключение: В нашата страна населението намалява, но честотата на диабета е висока. Ето защо е необходимо да се въведат ефективни превантивни мерки срещу рисковите фактори и да се създадат условия за ранна диагностика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: разпространение, диабет, предиабет, пол, възраст

Захарният диабет е сериозен здравен проблем, който е свързан с остаряването на населението, нарастващата урбанизация, нездравословните хранителни навици, намалената физическа активност и други вредни привички в поведението и стила на живот (20).

През 2011 г. диабетите в света са

Statistical analysis was done with SPSS 13,0.

Results and discussion: Diabetes prevalence in the country was 9,6% (7,1% diagnosed and 2,5% undiagnosed) and prediabetes – 3,7% (impaired glucose tolerance - 1.6% and impaired fasting glycaemia – 2,1%). The prevalence of diabetes was significantly higher in men than in women – 56,7% male diabetics versus 43,3% female diabetics ($p < 0,001$). The age distribution of the diabetes showed 83% of all diabetics were older than 50 y. It is noteworthy that 75,8% of the diabetics in the age range 20-50y were in the decade of 40-49 y. Therefore, the age of 40 y should be a signal to start looking for diabetes, especially in the presence of other risk factors.

Conclusion: In our country, the population decreases, but the prevalence of diabetes is high. It is therefore necessary to introduce effective preventive measures against risk factors and to facilitate the early diagnosis of the disease.

KEY WORDS: prevalence, diabetes, prediabetes, sex, age

366 милиона и се очаква броят им да нарастне на 552 милиона през 2030 г. Над 70% от хората с диабет живеят в страните с нисък и среден брутен вътрешен продукт и в тези страни ще се наблюдава най-голямо повишение на заболяването през следващите години (15,19). В същото време в богатите западно-европейски страни разп-

ространението на диабета е в границите от 4,8% в Италия до 8,9% в Германия, но също нараства във времето (17).

Проучванията върху разпространението на заболяванията са важни за определяне на размера им и за насоките на приоритетите в решаването им. През 2006 г. в България се проведе първото епидемиологично проучване върху разпространението на захарния диабет при 2415 рандомизационно подбрани лица и се установи честота от 8,36%. Данните са публикувани в Diabetes Atlas на IDF през 2009 г. след преизчисление според популационния стандарт на СЗО (7). Имайки предвид епидемичното нарастване на захарния диабет в света, за нас се яви необходимостта от определяне на новото ниво в разпространението на заболяването 5 години по-късно в нашата популация.

Недиагностицираните заболявания са един от критичните проблеми на общественото здраве в света. Увеличението на превантивните здравни грижи с изследвания сред по-малко образовани или сред лица над 40 годишна възраст би имало позитивен ефект за тези, които до момента не са имали досег до превантивни здравни грижи (12).

Целта на настоящото изследване е да се определи актуалното разпространение на захарния диабет сред българската популация над 20 годишна възраст – общо, отделно диагностициран захарен диабет (ДЗД) и недиагностициран захарен диабет (НДЗД), както и на въглехидратните метаболитни нарушения – нарушен глюкозен толеранс (НГТ), повишена гликемия на гладно (ПГГ) или общо преддиабет.

Материал и методи

По данни на Националния статистически институт на страната от 31. 12. 2011 г. населението на България е 7 364 570 жители – 3 586 571 (48,7%) мъже и 3 777 999 (51,3%) жени. Изследваните лица в проучването бяха разпределени по пол и въз-

растови групи според последното преброяване на населението 01-28 февруари 2011 година (1).

Данните за това проучване са получени от българско мултицентрово проучване на Българско дружество по ендокринология, януари-февруари 2012 година. Проучването по същество е трансверзално (cross-sectional). След щателен статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион. Проучването включва 12 български региона с общо 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20 -80 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Възрастовият подбор на поканените за изследване лица бе съобразен с методологията на Международната диабетна федерация за оценка на разпространението на диабета сред възрастни (20-79 години) (6). Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия.

Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото, фрактури, менструален статус, тютюнопушене. Член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. На участниците от всички 12 региона е взета кръв между 7,00 и 9,00 часа сутрин след 12 часа нощен глад.

Изследваните 2032 лица са от следните 12 региона на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сандански и прилежащите им села; София. Изследваните лица

Таблица 1. Разпределение по пол и възраст на участниците
Table 1. Distribution of participants according sex and age

Възрастова група <i>Age group</i>	Брой жени <i>Number of women</i>	%	Брой мъже <i>Number of men</i>	%	Брой-общо <i>Total number</i>	%
≥20-44 г/у	446	41,4	448	46,9	894	44,0
45-59 г/у	281	26,1	253	26,5	534	26,3
≥60-80 г/у	349	32,4	255	26,7	604	29,7

бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението 01-28 февруари 2011 година (1). Включените 1076 жени (52,9%) и 956 мъже (47,1%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ години ($\geq 20-80$ г) бяха разпределени в три възрастови групи:

- млада ($\geq 20-44$ години) – 894 лица;
- средна възраст (45-59 години) – 534 лица;
- трета възраст ($\geq 60-80$ години) – 604 лица, таблица 1.

Методология

Диабетният статус е дефиниран според критериите на Световната здравна организация от 1999 година (21). Кръвни проби след венепункция на а.субиталис бяха вземани след 12-часов нощен глад за определяне на кръвна захар. При плазмена глюкоза на гладно $\leq 6,1$ mmol/l лицето е квалифицирано като здраво, а при гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l – диабетик. При кръвна захар на гладно $7,0$ mmol/l е проведен орален глюкозо-толерантен тест (oГТТ) за доказване на втора патологична точка. При гликемия на гладно между $6,1-6,9$ mmol/l следва провеждане на oГТТ – 75 g глюкоза в 200 ml вода и изследване на гликемията на 120 минута. Интерпретацията на oГТТ е съгласно дефиницията на СЗО от 1999 г (21):

О Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) – при гликемия на $120^{\text{ма}}$ минута $\geq 7,8$ mmol/l – $< 11,00$ mmol/l;

О Повишена гликемия на гладно (ПГГ) – при гликемия на $120^{\text{ма}}$ минута $< 7,8$ mmol/l;

О Захарен диабет – при гликемия на $120^{\text{ма}}$ минута $\geq 11,00$ mmol/l;

На базата на тези критерии изследваните лица бяха разделени в пет групи:

1. Лица без захарен диабет – здрави (не-ЗД)
2. Лица с предварително диагностициран (известен) захарен диабет (тип 1 и тип 2) – диагностициран захарен диабет (ДЗД)
3. Лица с новодиагностициран захарен диабет (в настоящото проучване) – недиагностициран захарен диабет (НДЗД)
4. Лица с нарушен глюкозен толеранс – НГТ
5. Лица с повишена гликемия на гладно – ПГГ

Лабораторни методи

Плазмената глюкоза е определена чрез автоматизиран глюкозо-оксидазен метод с Glucose Analyzer II (Beckman, USA).

Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm(Roche) – кръвна захар $4,9 \pm 0,3$ mmol/l and Presipath (Roche) – кръвна захар – $12,6 \pm 0,5$ mmol/l.

Статистически анализ на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на

и за двата пола. Допълнително са представени и данните за разпространението на предиабета (НГТ и ПГТ заедно) общо и за двата пола.

Така диабетът (диагностициран и недиагностициран) в страната има честота 9,6%, а предиабетът (нарушен глюкозен толеранс и повишена гликемия на гладно) – 3,7%.

Обобщено представяне на разпределението на здравите лица, диабетиците и на лицата с предиабет по десетилетия с цел създаване на по-пълна картина за ролята на възрастта върху честотата на въглехидратните нарушения е дадено в таблица 3.

Таблица 2. Разпространение на захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс в България през 2012 г
Table 2. Distribution of Diabetes mellitus and Impaired glucose tolerance in Bulgaria in 2012

Групи/Groups	Брой/Number	Процент/Percent	Кумулативен процент/ Cumulative percent
Здраву/Healthy	1763	86,7 %	86,8 %
Диагностициран диабет/ Diagnosed Diabetes mellitus	144	7,1 %	93,8 %
Недиагностициран диабет/ Undiagnosed Diabetes mellitus	50	2,5 %	96,3 %
Нарушен глюкозен толеранс/ Impaired glucose tolerance (IGT)	32	1,6 %	97,9 %
Нарушена гликемия на гладно/ Impaired fasting glucose	43	2,1 %	100,0 %

предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

РЕЗУЛТАТИ

В таблица 2 са представени данните от разпространението на захарната болест в България – общо и за двата пола, както и честотата на ДЗД и НДЗД – общо

Таблица 3. Роля на възрастта върху честотата на въглехидратните нарушения
 Table 3. Role of age on the frequency of carbohydrate disorders

Възраст/ Age	Здрав/ Healthy	Диагностициран захарен диабет/ Diagnosed Diabetes Mellitus (DDM)	Недиагностициран Захарен диабет/ Undiagnosed Diabetes mellitus (UDDM)	Нарушен глюкозен толеранс/ Impaired Glucose Tolerance (IGT)	Повишена гликемия на гладно/ Impaired Fasting Glucose (IFG)	Общо/ Total
20-29	173 (98,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	176 (100%)
30-39	395 (96,8%)	4 (1,0%)	3 (0,7%)	0 (0%)	6 (1,5%)	408 (100%)
40-49	465 (91,9%)	15 (3,0%)	10 (2,0%)	4 (0,8%)	12 (2,4%)	506 (100%)
50-59	269 (79,6%)	40 (11,8%)	13 (3,8%)	7 (2,1%)	9 (2,7%)	338 (100%)
60-69	304 (75,8%)	52 (13,0%)	18 (4,5%)	15 (3,7%)	12 (3,0%)	401 (100%)
70-79	136 (75,1%)	31 (17,1%)	6 (3,3%)	5 (2,8%)	3 (1,7%)	181 (100%)
80+	21 (95,5%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)
Общо/ Total	1763 (86,7%)	144 (7,1%)	50 (2,5%)	32 (1,6%)	43 (2,1%)	2032 (100%)

Отделно за двата пола е разгледана ролята на възрастта върху честотата на въглехидратните нарушения в таблици 4 и 5. (на стр. 188-189)

ДИСКУСИЯ

Не-инфекциозните заболявания са глобален здравен проблем, който нараства много бързо и причинява увеличение на преждевременната смърт, увеличава обедняването на населението и е удар върху националната икономика (13). Едно от тези заболявания е захарният диабет, който е нарастнал в света от 153 (127-182) милиона през 1980 г. на 347 (314-382) милиона през 2008 г. (4). Последните анализи на епидемичния характер в разпространението на захарния диабет обаче показват, че през 2011 г.

Таблица 4. Роля на възрастта върху честотата на въглехидратните нарушения при жени
Table 4. Role of age on the frequency of carbohydrate disorders in the females

Възраст/ Age	Здрави/ Healthy	Диагностициран захарен диабет/ Diagnosed Diabetes Mellitus (DDM)	Недиагностициран Захарен диабет/ Undiagnosed Diabetes mellitus (UDDM)	Нарушен глюкозен толеранс/ Impaired Glucose Tolerance (IGT)	Повишена гликемия на гладно/ Impaired Fasting Glucose (IFG)	Общо/ Total
20-29	85 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	85 (100%)
30-39	202 (97,6%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	2 (1,0%)	207 (100%)
40-49	226 (95,8%)	3 (1,3%)	3 (1,3%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	236 (100%)
50-59	167 (83,9%)	20 (10,1%)	5 (2,5%)	4 (2,0%)	3 (1,5%)	199 (100%)
60-69	193 (80,1%)	24 (10,0%)	11 (4,6%)	8 (3,3%)	5 (2,1%)	241 (100%)
70-79	81 (81,0%)	13 (13,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	100 (100%)
80+	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Общо/ Total	962 (89,4%)	62 (5,8%)	22 (2,0%)	16 (1,5%)	14 (1,3%)	1076 (100%)

болните са вече 366 милиона и се очаква броят им да нарастне на 552 милиона през 2030 г (8). Броят на диабетиците за 2011 г. в континента Европа по данни на IDF е оценен на 52,6 милиона или 8,1% от 653 милиона възрастна популация (20-79 г). Най-голямо разпространение има диабетът в Руската федерация (10,0%), а най-ниско – в Молдова (2,8%). Източно-европейските страни са с най-високо разпространение на диабета (Полша, Беларус, Латвия, Литва), но най-голям е броят на диабетиците в страните от Западна Европа (Германия,

Италия, Франция, Великобритания, Испания) (9).

Системният анализ на изследванията и епидемиологичните проучвания проведен от Danaei G. et al (2011) върху 370 страна-години и при 2,7 милиона участници показва, че възрастово-стандартизираната честота на диабета при възрастни лица е била 9,8% за мъже и 9,2% за жени през 2008 г., срещу съответно 8,3% за мъже и 7,5% за жени през 1980 г. (4).

Данните от настоящото проучване на българската популация през 2012 г. по-

казват честота на националното разпространение на захарния диабет 9,6%. За сравнение могат да се посочат данните за националното разпространение на диабета и на другите източно-европейски страни – от 6,65% за Словакия до 10,57% за Полша (9), както и данните на старите членки на Европейския съюз – от 4,8% за Италия до 8,9% за Германия (10).

Това сравнение с другите страни от нашия континент показва, че честотата на диабета в България напълно отговаря

на страна с ниско-среден брутен вътрешен продукт. И именно в такава страна се очаква и най-голямо повишение на диабета през следващите години (15). По данни от Диабетния атлас на IDF (2011) брутният вътрешен продукт в страните от регион Европа варира от 81000-85000 \$ в Люксембург до под 2000 \$ в някои източно-европейски страни (9). Разбира се има и страни в света с много висока честота в разпространението на диабета като Оман (12,3%) (3) и дори с епидемичен характер

Таблица 5. Роля на възрастта върху честотата на въглехидратните нарушения при мъже
Table 5. Role of age on the frequency of carbohydrate disorders in males

Възраст/ Age	Здрав/ Healthy	Диагностициран захарен диабет/ <i>Diagnosed Diabetes Mellitus (DDM)</i>	Недиагностициран Захарен диабет/ <i>Undiagnosed Diabetes mellitus (UDDM)</i>	Нарушен глюкозен толеранс/ <i>Impaired Glucose Tolerance (IGT)</i>	Повишена глицемия на гладно/ <i>Impaired Fasting Glucose (IFG)</i>	Общо/ <i>Total</i>
20-29	88 (96,7%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	91 (100%)
30-39	193 (96,0%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)	0 (0%)	4 (2,0%)	201 (100%)
40-49	239 (88,6%)	12 (4,4%)	7 (2,6%)	2 (0,7%)	10 (3,7%)	270 (100%)
50-59	102 (73,4%)	20 (14,4%)	8 (5,7%)	3 (2,2%)	6 (4,3%)	139 (100%)
60-69	111 (69,4%)	28 (17,5%)	7 (4,4%)	7 (4,4%)	7 (4,4%)	160 (100%)
70-79	55 (67,9%)	18 (22,2%)	4 (5,0%)	3 (3,7%)	1 (1,2%)	81 (100%)
80+	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)
Общо/ Total	801 (83,8%)	82 (8,6%)	28 (2,9%)	16 (1,7%)	29 (3,0%)	956 (100%)

като Riyadh cohort от Saudi Arabia – 23,1% (95% confidence interval (95% CI) 20,47-22,15) (2). Все пак България трябва да се сравнява с останалите Европейски страни и особено с тези от Източната част на континента.

В настоящото проучване (2012 г.) се установи, че честотата на известния диагностициран захарен диабет е 7,1%, а на новодиагностицирания диабет – 2,5%. За разлика от нас в холандско проучване (2011г.) се установява повече от два пъти по-малка е честота на новодиагностицирания захарен диабет – 1,09% (18). В последното издание на Диабетния атлас от 2011 г. се посочва общ брой на диабетите около 366 милиона в света и от тях 50% са недиагностицирани (9). Следователно може да се заключи, че в нашата страна носителният дял на недиагностицирания диабет е 26% от тоталния диабет и това е сравнително добър показател за работата на специалистите тук.

В нашето проучване честотата на диабета е значимо по-висока при мъжете в сравнение с жените – 56,7% мъже-диабетици срещу 43,3% жени-диабетици ($p < 0,001$). Много по-категорична е разликата обаче в проучването на Rongchaiyakul S. et al. (2011г.) в Тайван, където жените са два пъти по-малко в сравнение с мъжете – 3,4% срещу 7,4% (14). В различните страни от Европа съотношенията между двата пола дават превес ту на единия, ту на другия. Така например в Австрия мъжете са 53% срещу 47% жени-диабетици, а в Белгия съотношението е напълно изравнено (49,9% мъже срещу 51,1% жени-диабетици) (7). Обобщено за страните и регионите на Европа през 2010г. жените-диабетици са общо 143 милиона, а мъжете – 142 милиона. Следователно жените-диабетици са 50,2% срещу 49,8% мъже-диабетици (абсолютна разлика 1 милион).

Възрастовото разпределение на диабета в нашето проучване показва, че след 50 годишна възраст са 83% от всички диабетици (86% от диагностицирания и 74%

от новодиагностицирания диабет). За възрастта от 20 г до 50 г. прави впечатление, че в десетилетието 40-49 г. се намират 75,8% от всички диабетици. Следователно 40-годишната възраст трябва да бъде за нас сигнал, че е необходимо вече да търсим захарен диабет и особено при наличие и на друг риск фактор.

Най-голям е броят на диабетите в нашето проучване от възрастовата категория 60-79г (55,2%), от които диагностицираният е 57,6%, а новодиагностицираният – 48%. На второ място са диабетите от възрастовата категория 40-59г (40,2%) – диагностицираният е 38,2%, а новодиагностицираният – 46%. В обобщените анализи за Европа отразени в Диабетните атласи от 2009г. и 2011г. най-многобройната възрастова група диабетици е на 40-59 годишните – (46,3% или 132 милиона, 2009г.) и специално се отбелязва, че 75-80% от тях живеят в страни с нисък и среден брутен вътрешен продукт (7,9).

Данните от настоящото проучване на българската популация (20-80г) през 2012 г. показват честота на предиабета 3,7% (НПГ – 1,6% и ППГ – 2,1%). В испанско проучване оценено също по критериите на СЗО (1999г) честотата на предиабета е 7,2% (5). По данни на Диабетния атлас от 2011г. предиабетът в Европа засяга 63 милиона или 9,6% от 653 милиона възрастна популация (20-79 г) (9). Очакванията на експертите са, че през 2030г броят на лицата с предиабет ще достигне 470 милиона в света. Около 5-10% от тях ще прогресират до диабет и толкова към нормален глюкозен толеранс (16). Ето защо ранното откриване на лицата с предиабет и промяната в стила им на живот се явяват крайъгълен камък в превенцията на диабета. Ключовата стратегия за превенция и контрол на неинфекциозните заболявания, какъвто е и захарният диабет, включва (13): намаление на рисковите фактори; ранна диагноза и грижи за болните; проследяване развитието на рисковите фактори и на заболяването.

Нарастването на популацията в света и увеличението в селата на групата възрастни лица повишава и възрасто-свързаните заболявания в това число и захарния диабет (4). Той става все по-голям обществен здравен проблем и има значими социални и икономически последици (11). В нашата страна населението намалява, но честотата на диабета е висока. Ето защо е необходимо да се въведат ефективни превантивни мерки срещу рисковите фактори, да се създадат условия за ранна диагностика и здравната система трябва своевременно да се приготви ресурсно да посрещне нарастващия диабет в България.

С благодарност за сътрудничеството:

Е. Димитрова (Видин), Ж. Стоянова (Монтана), В. Йотова (Троян), Р. Бобева, А. Момчева, В. Събев (Сливен), Ж. Геренова (Стара Загора), П. Велкова, Д. Жекова (Добрич), Б. Савова, А. Киселова (Русе), В. Маргаритов (Бяла), Т. Коцелова (Благоевград), К. Анастасов (Сандански), Доц. С. Кривошиев, Т. Тодоров.

Технически сътрудници:

А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, А. Палмарев.

Фармацевтични компании-спонсори на Българско дружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология:

Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Национален статистически институт. 17^{мо} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011 (<http://censusresults.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx>).

2. **Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yousef M, Sabico SL, Chrousos GP.** Diabetes mellitus type 2 and other chronic non-communicable diseases in the central region, Saudi Arabia (Riyadh cohort 2): a decade of an epidemic. *BMC Med.* 2011 20;9:76.

3. **Al Riyami A, Elaty MA, Morsi M, Al Kharusi H, Al Shukaily W, Jaju S.** Oman world health survey: part 1 - methodology, sociodemographic profile and epidemiology of non-communicable diseases in oman. *Oman Med J.* 2012; 27(5): 425-43

4. **Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezatti M.** Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011; 378(9785):31-40.

5. **Giralt Muiña P, Gutiérrez Ávila G, Ballester Herrera MJ, Botella Romero F, Angulo Donado JJ; Grupo de Epidemiología de Diabetes de Castilla-La Mancha (GED-CAM).** Prevalence of known diabetes mellitus and unknown diabetes in adults from Castilla-La Mancha, Spain. *Med Clin (Barc).* 2011 Oct 22;137(11): 484-90.

6. **Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N.** The International Diabetes Federation Diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(3): 322-32.

7. **IDF, Diabetes Atlas 4th ed.** International Diabetes Federation, 2009.

8. **IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(3):311-21.

9. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.

10. **Kanavos P, van den Aardweg S, Schurer W.** Diabetes expenditure, burden of disease and management in EU5 countries. *EASD*, 12-16 2011, Portugal.

КНИГОПИС/REFERENCES

11. **Lam DW, LeRoith D.** The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(2): 93-6.

12. **Lee J, Smith JP.** The effect of health promotion on diagnosis and management of diabetes. *J Epidemiol Community Health.* 2012 66(4): 366-71.

13. **Narain JP, Garg R, Fric A.** Non-communicable diseases in the South-East Asia region: burden, strategies and opportunities. *Natl Med J India.* 2011; 24 (5):280-7.

14. **Pongchaiyakul C, Kotruchin P, Wanothayaroj E, Nguyen TV.** An innovative prognostic model for predicting diabetes risk in the Thai population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(2):193-8.

15. **Rawal LB, Tapp RJ, Williams ED, Chan C, Yasin S, Oldenburg B.** Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. *Int J Behav Med.* 2012;19(2):121-33.

16. **Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M.** Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012 Jun 16;379(9833):2279-90.

17. **The London School of Economics and Political Science (LSE).** The cost of diabetes and diabetes complications in Europe. A new research report on diabetes in 5 European Union member States-France, Germany, Italy, Spain, UK. 2012.

18. **van den Donk M, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Simmons RK, Wareham NJ, Griffin SJ, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE.** Screening for type 2 diabetes. Lessons from the ADDITION-Europe study. *Diabet Med.* 2011; 28(11):1416-24.

19. **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(3):311-21.

20. **WHO.** Prevention of Diabetes mellitus. *Technical Report Series* no. 844. WHO, Geneva, 1994.

21. **WHO,** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva, 1999.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: anmarbor@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Medical University – Sofia
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: anmarbor@abv.bg

Хипергликемични показатели при хоспитализацията за диагноза на нарушенията в глюкозния метаболизъм след остър коронарен синдром

г-р Жейна Чернева¹, проф. г-р Стефан Денчев¹, г-р Радостина Чернева²
Клиника по кардиология¹, Клиника по вътрешни болести², УМБАЛ „Александровска“,
София, България

Hyperglycaemic Indicators at Admission in Diagnostics of Impairment of Glucose Metabolism after Acute Coronary Syndrome

MD. Zheina Cherneva¹, prof. MD. Stefan Denchev¹, MD. Radostina Cherneva²
Department of Cardiology¹, Department of Internal diseases², University Hospital „Aleksandrovskia“,
Sofia, Bulgaria

Резюме

Увод: Значението на показателите за остра (гликемия на гладно и гликемия при хоспитализацията), персистираща (средна, времево-усреднена гликемия - TAG, хипергликемичен индекс - HGI) и хронична хипергликемия (изчислена средна глюкоза - eAG и гликиран хемоглобин - HbA_{1c}) като диагностични маркери за латентни нарушения на глюкозния метаболизъм (ГМ) при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) е все още неизяснено.

Цел: Да се определи значението на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия като диагностични маркери за латентни нарушения на ГМ при пациенти с ОКС.

Методи: При 185 (72,5%) от 255 пациенти са определени показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия. Изчислиха се средните им стойности и се сравниха между отделните по подгрупи пациенти по отношение на ГМ и ОКС.

Abstract

Background: The significance of acute (at admission and fasting glycaemia), persistent (mean glucose, hyperglycaemic index - HGI, time average glucose - TAG) or chronic hyperglycaemia (estimated average glucose - eAG and glycated hemoglobin - HbA_{1c}) as diagnostic markers for latent impairments of glucose metabolism (GM) in patients with ACS is still elusive in clinical practice.

Aim: To identify the significance of the indicators for acute, persistent and chronic hyperglycaemia as diagnostic markers for latent impairments of GM in patients with ACS.

Methods: Indicators for acute, persistent and chronic hyperglycaemia were defined. In 185 (72,5%) out of 255 patients with ACS. Their mean values were calculated and compared between the different ACS and GM groups of patients. By ROC analysis were determined indicators for hyperglycaemia that could be used as diagnostic for the impairments of

Чрез ROC анализ се определиха хипергликемичните показатели, които могат да бъдат използвани като диагностични за нарушения на гликемията на шестия месец и първата година след индексното събитие.

Резултати: Средните стойности на хипергликемични показатели, с изключение на гликемията при хоспитализацията, не се различават между отделните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/УАП). Групите Здравя/Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет показват разлика само на първата година по отношение на гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$).

Заключение: Гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) могат да бъдат използвани като диагностични за развитие на трайни нарушения на ГМ, една година след ОКС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остър коронарен синдром, хипергликемия, дислипидемия

Острите коронарни синдроми продължават да бъдат водеща причина за смъртност в развитите страни. Определянето на рисковите фактори, свързани с лоша прогноза, е от значение за адекватното проследяване и профилактика при тези пациенти.

Според последните проучвания остриите коронарни синдроми често провокират изявата на недиагностицирано до момента, латентно протичащо нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема (3, 10, 12, 14). Налице са данни, че хипергликемията при хоспитализация и по време на болничния престой е посилен независим прогностичен фактор за намалена преживяемост в сравнение с вече известен диабет (9, 11). Хипергликемията при пациенти с остри коронарни синдроми включва няколко състояния:

glycaemia six months and one year after the index event.

Results: The mean values of the hyperglycaemia indices, except glycaemia at admission, didn't differ between the subgroups of ACS (STEMI/NSTEMI/UAN). The groups of patients - without dysglycaemia, newly found prediabetes and diabetes showed a difference at the first year in the fasting glycaemia ($p=0,003$), admission glycaemia ($p=0,009$) and TAG ($p=0,027$).

Conclusion: Fasting glycaemia ($p=0,003$), admission glycaemia ($p=0,009$) and TAG ($p=0,027$) could be used as diagnostic for the persistent impairments of glucose metabolism, one year after ACS.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, hyperglycaemia, dyslipidaemia

стрес хипергликемия, новооткрити нарушения на гликемията (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) и известен захарен диабет. Нейното възникване при недиабетици зависи от глюкозния метаболизъм на пациента и тежестта на коронарната болест.

Нейната правилна оценка е важна стъпка за точната интерпретация на глюкозните нива върху преживяемостта при пациентите с ОКС. Съществуват две големи групи показатели за нивото на кръвната глюкоза. Първата от тях отразява моментно състояние на глюкозния метаболизъм чрез еднократно измерване – глюкоза при приемането и глюкоза на гладно, измерена 24 часа след хоспитализацията. Втората група показатели са комплексни – персистираща хипергликемия (средна дневна

глюкоза – AVG, времево-усреднена глюкоза – TAG и хипергликемичен индекс – HGI) и хронична хипергликемия (HbA_{1c} или изчислена средна глюкоза). Те показват динамиката в глюкозния метаболизъм и отразяват по-добре персистирането на хипергликемията (2).

Цел на нашето проучване е да се определи значението на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия като диагностични маркери за латентни нарушения на ГМ при пациенти с ОКС.

Материал

1. Клинико-демографски характеристики на пациентите на пациентите с ОКС

В таб. 1. са представени клинико-демографските характеристики на пациенти с ОКС.

При всички пациенти е определена гли-

кемията при постъпването. При 185 (72,5%) от пациентите е проведен КЗП 24 часа след хоспитализацията, чрез който са изчислени средната, времево-усреднената гликемия, HGI и eAVG. При 182 (71,4%) от недиабетиците при дехоспитализирането, 68 (26,7%) – на шестия месец и 91 (35,7%) – на първата година е направен ОПТТ (0 мин.; 120 мин; гликиран хемоглобин). При 65 (25,5%) от пациентите с известен захарен диабет при изписването, 32 (12,5%) – на шестия месец и 55 (21,6%) – на първата година е определен гликираният хемоглобин.

Методи

1. Клинични методи

1.1. *Определяне на маркерите за миокардна некроза и левокамерната систолна функция*

Таблица 1. Клинико-демографски характеристики при хоспитализацията на пациенти с ОКС със и без нарушения на гликемията

Table 1. Clinico-demographic characteristics in ACS patients with and without impairments in glucose metabolism during hospitalization

Пол/ Sex	90 (35,3%) жени/women 165 (64,7%) мъже/men
Възраст/ Age	63,78 (± 12,0) 68,3 (± 12,6) жени/women 61,3 (±11,0) мъже/men
Диагноза при приемането/ Diagnosis at admission	150 (58,8%) ОМИ със ST-елевация/STEMI 23 (9,0%) ОМИ без ST-елевация/NSTEMI 82 (32,2%) Нестабилна ангина/UA
Известен захарен диабет тип 2/ Type 2 diabetes	68 (26,7%)
Преживян МИ /History of MI	39 (15,3%)
Придружаващо съдово заболяване/ Other cardio-vascular diseases	75 (29,4%)
Пушачи/Smokers	107 (41,2%)
Дислипидемия/ Dyslipidemia	164 (64,3%)
Артериална хипертония/ Arterial Hypertension	232 (91%)

В изследваната група пациенти диагнозата остър коронарен синдром със ST и без ST елевация е поставена според последните ръководства на европейското дружество по кардиология (2012). Маркерите за миокардна некроза – СРК, МВ, тропонин са изследвани при 253 (99,2%) от пациентите. Левокамерната систолна функция (EF%) е оценена с ехокардиография при приема по Simpson метода или вентрикулография при 254 (99,6%). При сто тридесет и три (88,7%) от пациентите е проведена перкутанна коронарна интервенция (ПКИ).

1. 2. Определяне на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС

Нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС включват известен захарен диабет тип 2 и новооткрити нарушения на гликемията – новооткрит захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно. Определянето на вида нарушение на глюкозния метаболизъм е проведено спрямо критериите на WHO: Нарушена гликемия на гладно: гликемия на гладно $\geq 6,1$ mmol/l и $\leq 7,0$ mmol/l; нарушен глюкозен толеранс: на 2-ия час постпрандиална гликемия $\leq 7,8$ mmol/l и $\leq 11,1$ mmol/l; захарен диабет тип 2: гликемия на гладно $> 7,0$ mmol/l или 2-ия час постпрандиална гликемия $> 11,1$ mmol/l.

1. 3. Определяне на хипергликемичните показатели

Средната гликемия е определена като средната аритметична от всички измервания. Времево-усреднената глюкоза спомага да се избегне неравния времеви интервал между отделните измервания. Тя отразява средната гликемия за всяко денонощие от болничния престой. TAG представя както хипергликемията, така и хипогликемията, като според последни проучвания последната е с по-неблагоприятно прогностично значение. Хипергликемичният индекс (HGI) показва стойности само над 108 mg/dL (6,0 mmol/L). Той се определя като площта между глюкозната кривата и референтната стойност (108 mg/dL – 6,0 mmol/L) разделена на продължителността на болничния престой. HGI е най-подходя-

щият индикатор за персистираща хипергликемия, защото не отразява хипогликемичните епизоди. Колкото по-нисък е индексът и колкото по-близко е до нулата, толкова по-краткотрайна е хипергликемията и обратно. За разлика от HGI, TAG показва стойности под 6,1 mmol/l. Хипогликемичните епизоди допълнително намаляват стойностите на TAG. Това дава фалшиво нормални стойности на гликемията, когато в действителност е налице хипергликемия (2).

2. Биохимични методи

За определяне на глюкозата е използван ензимен метод (хексокиназа – двустъпална ензимна реакция). Той се характеризира с висока точност и възпроизводимост. Nycocard HbA_{1c} е бърз тест приложен за in vitro определяне на количеството на гликирания хемоглобин в кръвта. Изчислената средна глюкоза е определена с помощта на формула, въведена от проучването ADAG – (A_{1c}-Derived Average Glucose Study Group) – $(28,7 \times \text{HbA}_{1c} - 46,7) / 18 = eAG$.

3. Статистически методи

Статистическият анализ беше направен с помощта на SPSS 14,0. Стойност на $p < 0,05$ е приета за статистически значима. За оценка на връзката между индексите за хипергликемия с клиничните параметри (левокамерна систолна функция, маркерите за миокардна некроза) беше приложен непараметричен метод – тестът на Спирман. Оценката на хипергликемичните индекси като диагностични маркери беше осъществена чрез ROC – анализ (анализ на характеристичните криви). Той се прилага за оценка на диагностичното значение на даден маркер. Чрез него се избира cut-off стойност на изследвания показател (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност), която има най-добро приложение в клиничната практика.

Резултати:

I. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните по отношение на глюкозометаболитния

статус групи пациенти с ОКС

Таблица 2, Таблица 3 и Таблица 4 представят средните стойности на показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозната обмяна, съответно при хоспитализацията, на шестия месец и първата година.

Таблица 2. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус при хоспитализацията

Table 2. Average values of the hyperglycaemic indexes in different groups of patients with ACS according to glucometabolic status at admission

Показатели за хипергликемия/ <i>Hyperglycaemic indexes</i>		„Здрави“/ „Healthy“ брой/n-31	Известен ЗД тип 2/ <i>Known diabetes type 2</i> брой/n-65	Ново- открит ЗД тип 2/ <i>Newly found diabetes type 2</i> брой/n-35	Нарушен глюкозен толеранс/ <i>Impaired fasting glucose</i> брой/n-39	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно/ <i>Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance</i> брой/n-14
Остра хипергликемия/ <i>Acute hyperglycaemia</i>	Гликемия на гладно/ <i>Fasting glucose</i>	6,51 ± 1,87	11,63 ± 5,75	8,00 ± 3,00	7,05 ± 1,96	7,37 ± 1,60
	Гликемия при приема/ <i>Glucose at admission</i>	5,47 ± 0,85	9,28 ± 4,11	6,99 ± 2,66	5,26 ± 0,96	6,70 ± 0,98
Персистираща хипергликемия/ <i>Persistent hyperglycaemia</i>	Средна гликемия/ <i>Average glycaemia</i>	6,48 ± 0,90	9,99 ± 3,50	8,18 ± 2,97	6,39 ± 0,93	6,80 ± 0,85
	Максимална гликемия/ <i>Maximal glycaemia</i>	8,28 ± 2,53	13,52 ± 5,15	10,26 ± 3,62	8,34 ± 1,92	8,16 ± 1,22
	HGI	0,77 ± 1,03	4,47 ± 3,90	2,09 ± 2,75	0,78 ± 0,96	1,26 ± 0,91
	TAG	6,45 ± 1,25	10,31 ± 4,01	7,48 ± 1,76	6,26 ± 1,27	7,22 ± 1,01
Хронична хипергликемия/ <i>Chronic hyperglycaemia</i>	HbA _{1c}	5,73 ± 0,59	7,60 ± 1,65	6,9 ± 1,41	5,95 ± 0,65	6,61 ± 0,57
	eAVG	6,53 ± 0,96	9,52 ± 2,62	8,4 ± 2,25	6,9 ± 1,03	7,96 ± 0,91

* Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява да се осъществи статистически анализ в групата с нарушена гликемия на гладно (1/0,005%)

* *Insufficient number of patients does not allow statistical analysis in the group with impaired fasting glucose (1/0,005%)*

Таблица 3. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на шестия месец

Table 3. Average values of the hyperglycaemic indexes in different groups of patients with ACS according to glucometabolic status at the sixth month

Показатели за хипергликемия/ <i>Hyperglycaemic indexes</i>		„Здрав“/ „Healthy“ брой/n-39	Известен ЗД тип 2/ <i>Known diabetes type 2</i> брой/n-32	Нарушен глюкозен толеранс/ <i>Impaired glucose tolerance</i> брой/n-15	Нарушена гликемия на гладно/ <i>Impaired fasting glucose</i> брой/n-4	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно/ <i>Impaired fasting glucose and i mpaired glucose tolerance</i> брой/n-6
Остра хипергликемия/ <i>Acute hyperglycaemia</i>	Гликемия на гладно/ <i>Fasting glucose</i>	6,75 ± 1,95	9,86 ± 4,13	7,00 ± 1,77	7,45 ± 2,58	7,21 ± 0,98
	Гликемия при приема/ <i>Glucose at admission</i>	5,81 ± 1,09	7,50 ± 2,58	5,86 ± 0,94	6,23 ± 1,04	5,83 ± 1,19
Персистираща хипергликемия/ <i>Persistent hyperglycaemia</i>	Средна гликемия/ <i>Average glycaemia</i>	6,28 ± 0,92	8,64 ± 2,78	6,44 ± 1,23	7,34 ± 1,44	6,98 ± 1,01
	Максимална гликемия/ <i>Maximal glycaemia</i>	8,24 ± 2,36	11,37 ± 3,56	8,03 ± 2,13	8,68 ± 2,28	10,50 ± 1,70
	HGI	0,68 ± 0,97	2,95 ± 3,32	0,88 ± 0,83	1,50 ± 1,40	0,95 ± 0,60
	TAG	6,30 ± 1,24	8,78 ± 3,42	6,43 ± 1,23	7,39 ± 1,60	6,64 ± 0,87
Хронична хипергликемия/ <i>Chronic hyperglycaemia</i>	HbA _{1c}	6,05 ± 0,54	7,58 ± 1,54	6,19 ± 0,47	6,18 ± 0,88	5,95 ± 0,56
	eAVG	7,05 ± 0,88	9,49 ± 2,43	7,28 ± 0,74	7,25 ± 1,40	6,90 ± 0,91

* Липсата на достатъчен брой пациенти не позволява да се осъществи статистически анализ в групата с новооткрит ЗД тип 2 (1/1,03%)

* *Insufficient number of patients does not allow statistical analysis in the group with newly found diabetes type 2 (1/1,03%)*

Таблица 4. Средните стойности на показателите за хипергликемия при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозометаболитния статус на първата година

Table 4. Mean values of the hyperglycaemic indexes in different groups of patients with ACS according to glucometabolic status at the first year

Показатели захипергликемия <i>Hyperglycaemic indexes</i>		„Здрав“/ „Healthy“ брой/n-39	Известен ЗД тип 2/ <i>Known diabetes type 2</i> брой/n-47	Ново- открит ЗД тип 2/ <i>Newly found diabetes type 2</i> брой/n-4	Нарушен глюкозен толеранс/ <i>Impaired glucose tolerance</i> брой/n-13	Нарушена гликемия на гладно/ <i>Impaired fasting glucose</i> брой/n-2	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно/ <i>Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance</i> брой/n-3
Остра хипергликемия/ <i>Acute hyperglycaemia</i>	Гликемия на гладно/ <i>Fasting glucose</i>	6,45 ± 2,01	10,24 ± 4,45	7,38 ± 2,54	7,48 ± 2,01	6,8 ± 1,73	8,84 ± 2,33
	Гликемия при приема/ <i>Glucose at admission</i>	5,60 ± 1,63	8,37 ± 3,87	5,88 ± 0,96	5,78 ± 0,84	6,52 ± 1,98	5,9 ± 0,85
Персистираща хипергликемия/ <i>Persistent hyperglycaemia</i>	Средна гликемия/ <i>Average glycaemia</i>	6,52 ± 1,96	9,21 ± 3,42	7,05 ± 1,47	6,62 ± 1,23	6,82 ± 0,80	7,00 ± 0,91
	Максимална гликемия/ <i>Maximal glycaemia</i>	8,14 ± 2,65	12,18 ± 4,41	8,83 ± 1,77	8,48 ± 2,10	9,4 ± 0,70	9,10 ± 3,08
	HGI	0,94 ± 1,98	3,57 ± 3,78	1,22 ± 1,35	0,86 ± 0,86	1,98 ± 1,46	1,59 ± 1,54
	TAG	6,37 ± 2,12	9,07 ± 3,54	6,82 ± 1,82	6,60 ± 1,19	7,97 ± 1,61	7,63 ± 1,50
Хронична хипергликемия/ <i>Chronic hyperglycaemia</i>	HbA _{1c}	6,00 ± 0,93	7,56 ± 1,51	6,30 ± 0,40	6,13 ± 0,70	6,02 ± 0,64	6,38 ± 0,40
	eAVG	6,95 ± 1,45	9,47 ± 2,40	7,45 ± 0,62	7,18 ± 1,12	7,02 ± 1,00	7,60 ± 0,61

II. Сравнение на средните стойности на показателите за хипергликемия между различните групи пациенти по отношение на глюкозната обмяна

На шестия месец и първата година е установена статистически разлика само

по отношение на средните стойности на някои индекси. На шестия месец – групите известен ЗД тип 2/нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемия на гладно се различават само по средните стойности

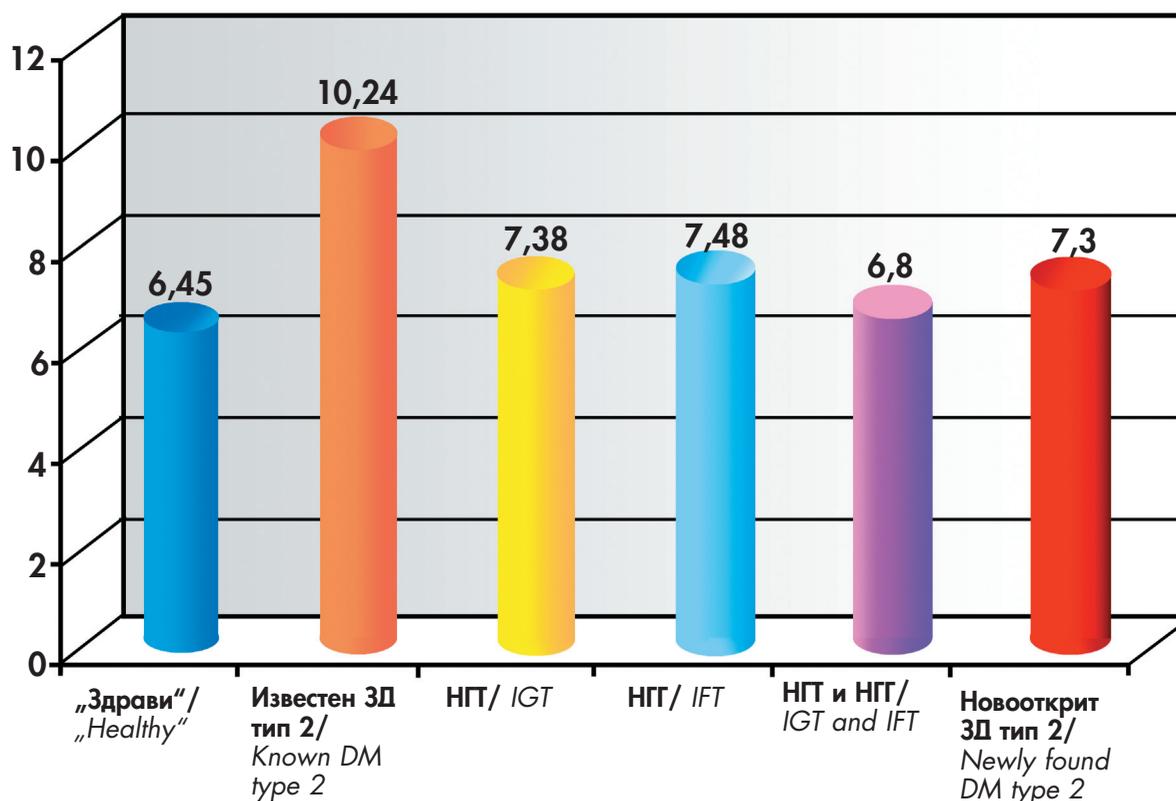
на хроничната хипергликемия (HbA_{1c} и $eAVG$) ($p=0,01$). На първата година е установена статистически значима разлика по отношение на средните стойности на гликемията при приема (Фиг.1) между групите „зdravi“/нарушен глюкозен толеранс ($p=0,031$) и „зdravi“/нарушен глюкозен толеранс в съчетание с гликемията на гладно ($p=0,006$); по отношение на гликемията на гладно (Фиг. 2) – между групите известен ЗД тип 2/новооткрит ЗД тип 2 ($p=0,038$); по отношение на TAG (Фиг. 3) – между групите: „зdravi“/известен ЗД ($p=0,007$) и известен ЗД/нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно ($p=0,008$).

III. Сравнение на средните стойности на

показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия между различните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/ИАП)

Съществува статистически значима разлика само по отношение на средните стойности на гликемията при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/ИАП) ($p=0,006$). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/ИАП ($p=0,003$) и липсва между STEMI/NSTEMI ($p=0,085$) и NSTEMI/ИАП ($p=0,834$). Средните стойности на останалите хипергликемични показатели (гликемия на гладно, TAG, HbA_{1c} , HGI) не се различават между отделните подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/ИАП) ($p>0,05$).

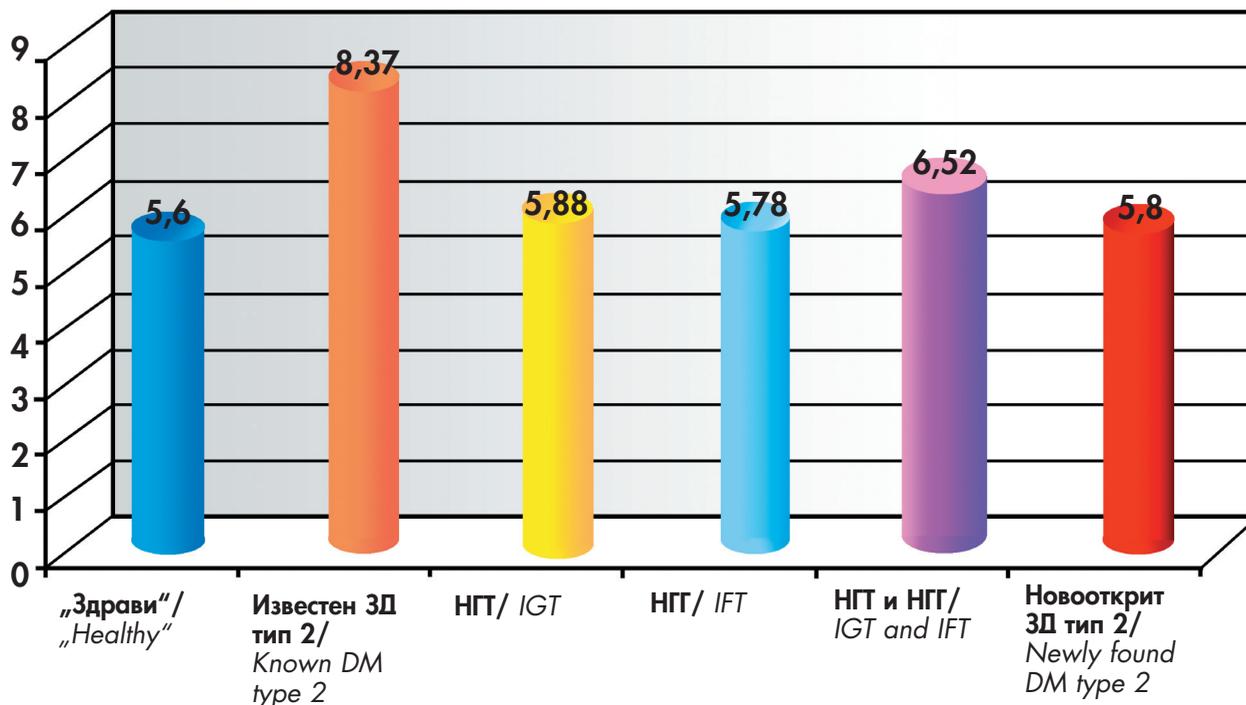
Гликемия при хоспитализацията / Glycaemia at admission



Фигура 1. Средни стойности на гликемията при хоспитализацията при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година

Figure 1. Mean values of glycaemia at admission in the different groups of patients with ACS according to the glucose metabolism at the first year

Гликемия на гладно / Fasting glycaemia



Фигура 2. Средни стойности на гликемията на гладно при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година

Figure 2. Mean values of fasting glycaemia in the different groups of patients with ACS according to the glucose metabolism at the first year

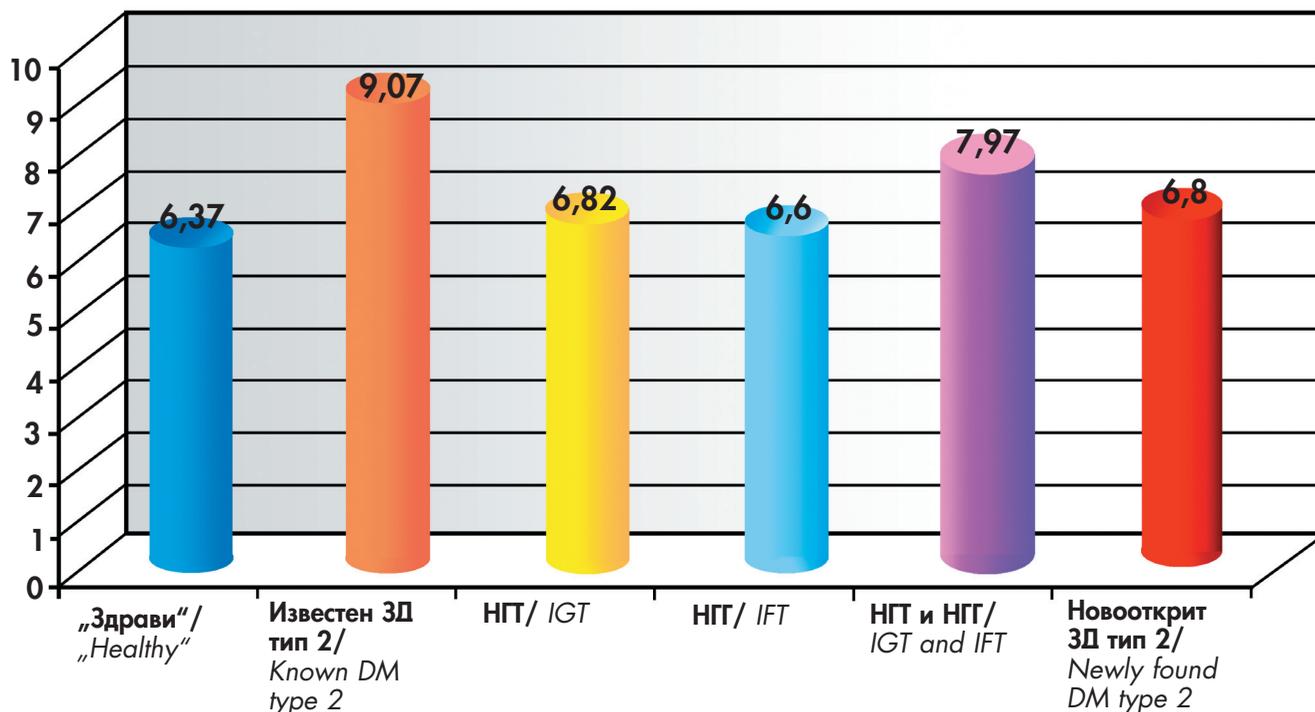
IV. Определяне на хипергликемичните показатели като диагностични маркери за латентни нарушения на глюкозната обмяна при пациентите с ОКС

Фигура 4. представя резултатите от ROC анализ на хипергликемичните показатели като диагностични маркери за трайни нарушения на глюкозната обмяна една година след ОКС. Чрез него са определени онези променливи, които статистически значимо разграничават групите Здрави/Известен ЗД тип 2 и Здрави/Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет, съответно на шестия месец и първата година. Всички хипергликемични индекси показват разлика между групите Здрави/ Известен ЗД тип 2 на шестия месец и първата година ($p=0,000$). Групите Здрави/ Новооткрит ЗД тип 2, Предиабет не се различават по нито един от

показателите на шестия месец. На първата година посочените групи показват разлика по отношение на: гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$).

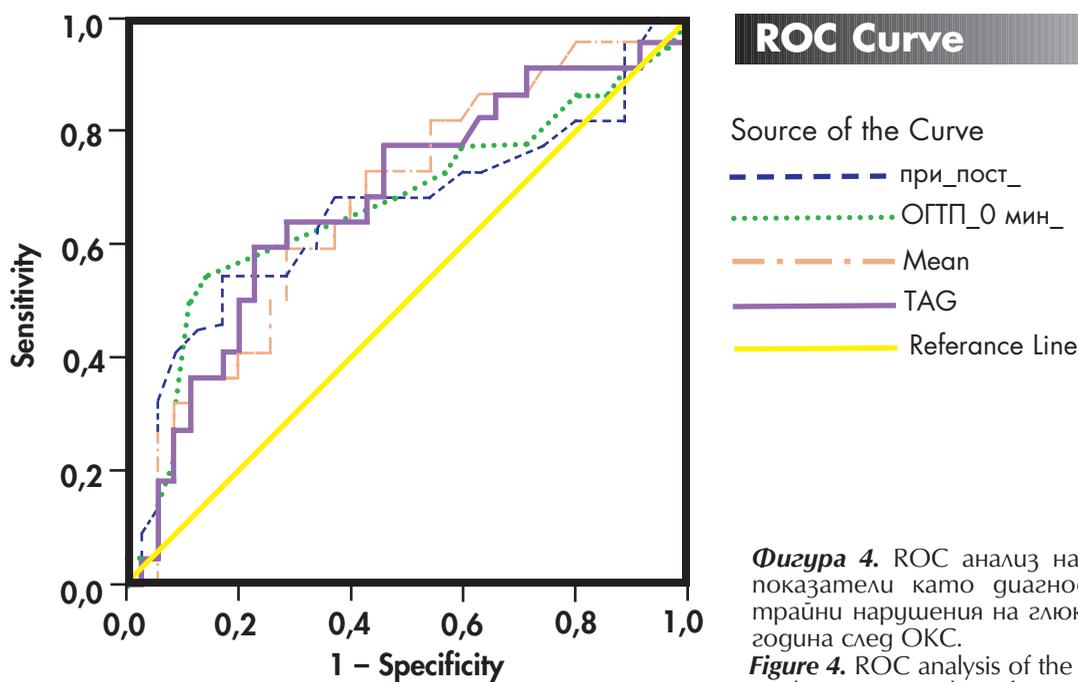
Въз основа на направения ROC анализ се определиха техните cut off стойности (с максимална стойност на чувствителност плюс специфичност) – гликемията на гладно (5,8), гликемията при приема (7,6), TAG (6,5). По този начин на първата година може да се диагностицира Предиабет или новооткрит ЗД тип 2 при стойност на гликемията при приема над 7,6 със специфичност 82% и сензитивност 54%; при гликемия на гладно над 5,8 със специфичност 85% и сензитивност 54%; при TAG над 6,5 със специфичност 77% и сензитивност 59%.

TAG



Фигура 3. Средни стойности на TAG при различните групи пациенти с ОКС по отношение на глюкозния метаболизъм на първата година

Figure 3. Average values of TAG in the different groups of patients with ACS according to the glucose metabolism at the first year



ROC Curve

Source of the Curve

- при_пост_
- ОГПГ_0 мин_
- .-.- Mean
- TAG
- Reference Line

Фигура 4. ROC анализ на хиперглицемичните показатели като диагностични маркери на трайни нарушения на глюкозната обмяна една година след ОКС.

Figure 4. ROC analysis of the hyperglycaemic indices as diagnostic markers for persistent impairments of glucose metabolism one year after ACS

Обсъждане

Клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС е затруднено. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент.

Нашето проучване показва, че хипергликемичните показатели (с изключение на гликемията при хоспитализацията) не корелират с вида на ОКС. Те по-скоро отразяват латентни нарушения на глюкозната обмяна на първата година – новооткрит захарен диабет и предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс) (3, 6, 10, 11, 15).

Резултатите ни показват, че гликемията на гладно е най-надеждният хипергликемичен показател за развитие на предиабет или новооткрит захарен диабет на първата година след ОКС. Установените от нас данни съвпадат с тези на други проучвания. Според тях нарушената гликемия на гладно е с по-силно прогностично значение за развитие на 3Д тип 2 от постпрандиалната хипергликемия, която корелира с риска от сърдечно-съдово усложнение (16, 17). Това може да обясни резултатите на някои автори, според които гликемията на гладно е с по-голяма прогностична стойност за 30-дневна и шестмесечна преживяемост в сравнение с хипергликемията при хоспитализация (7, 8).

Проучването ни показва, че хипергликемията при хоспитализацията корелира с глюкозния метаболитен статус на първата година. Тя е неспецифичен прогностичен показател за нарушен въглехидратен толеранс. Острите коронарни синдроми могат да провокират изявата на недиагностицирано до момента нарушение на глюкозния метаболизъм, дори при нормални стойности на кръвната захар при приема (1, 2, 3). От друга страна, установихме статистически значима разлика по отношение на средните стойности на гликеми-

ята при хоспитализацията между трите подгрупи ОКС (STEMI/NSTEMI/НАП). Тази корелация се запазва между пациентите със STEMI/НАП ($p=0,003$) и липсва между STEMI/NSTEMI. Това потвърждава, че тя отразява по-скоро физиологичната адаптация на организма спрямо стрес контраинсуларните хормон, като зависи от предшестващия глюкозометаболитен статус. Гликемията при хоспитализацията е по-скоро медиатор, а не маркер за миокардната увреда. Тя корелира с нейната големина, но не в степен за зависимост на контрактилната функция.

Персистирането на хипергликемията и нейното редуване с хипогликемични епизоди най-точно се отразява от TAG. Този индекс показва динамиката на гликемичните нива по време на стрес и може само да насочи към неговите скрити нарушения.

Посочените хипергликемични показатели (гликемията на гладно, гликемията при приема, TAG) могат да бъдат използвани като помощни диагностични маркери за развитие на дисгликемия една година след ОКС. Определяне на вида нарушение на глюкозния метаболизъм обаче изисква използване на ОГПТ. Гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) са надеждни диагностични показатели за развитие на трайни нарушения на гликемията.

Заклучение: Честотата на нарушенията на гликемията при пациентите с ОКС е голяма, затова откриването и проследяването им е твърде важно за тяхната прогноза. Гликемията на гладно ($p=0,003$), гликемията при приема ($p=0,009$) и TAG ($p=0,027$) могат да бъдат използвани като диагностични за развитие на трайни нарушения на ГМ, една година след ОКС.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*, 117, 2008, 25-146.
2. **Badawi, O., S. Yeung et B. Rosenfeld.** Evaluation of glycemic control metrics for intensive care unit populations. *American Journal of Medical Quality XX*, 2009, 1-10.
3. **Bartnika, M. et al.** The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal*, 25, 2004, 1880-1890.
4. **Bartnika, M. et F. Cosentino.** Dysglycemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out *European Heart Journal*, 30, 2009, 1301-130415.
5. **De Caterina, R. et R. Madonna.** Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship *Eur Heart J* ehp589 first published online April 23, 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehp589.
6. **Deedwania, P. et al.** Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 117, 2008, 1610-16198.
7. **Goyal, A. et al.** Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.*, 27, 2006, 1289 -1297.
8. **Hadjadj, S. et al.** Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med.*, 21, 2004, 305-310.
9. **Haffner, S. et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med.*, 339, 1998, 229-234.
10. **Ischihara, M. et al.** Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *European Heart Journal*, 27, 2006, 2413-2491.
11. **Jarret, R. et H. Keen.** Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet*, 2, 1976, 1009-12.
12. **Kosiborod, M. et al.** Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, 111, 2005, 3078 -3086.
13. **McGuire, D. et al.** Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J.*, 21, 2000, 1750-1758.
14. **Montiero, S. et al.** Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *European Society of Cardiology Prevention and Rehabilitation*, 16, 2009, 164-168.
15. **Mukherjee, S., L. Dharchowdhury et A. Chatterjee.** A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata *Journal of the Indian Medical Association*, 2008 Dec, 106(12):776-8.
16. **Sarwar, N. et al.** Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Emerging Risk Factor Collaboration. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
17. **Sourij, H. et al.** Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *European Heart Journal*, 31, 2010, 1583-1590.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Жейна Влаева Чернева
Клиника по кардиология,
УМБАЛ „Александровска“,
бул. „Георги Софийски“ №1, 1431 София,
тел. 0889374028, e-mail:
jenicherneva@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zheyna Vlaeva Cherneva
Clinic of Cardiology,
University Hospital „Aleksandrovska“,
1 Georgi Sofiyski, str, 1431 Sofia, Bulgaria,
tel. 0889374028, e-mail:
jenicherneva@yahoo.com

Връзка между телесното тегло и пубертетното развитие на момчетата

Анелия Томова, Ралица Робева, Филип Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Relationship between Body Weight and Pubertal Development in Boys

Anelia Tomova, Ralitsa Robeva, Philip Kumanov

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Пубертетът е сложен процес, при който се развиват вторични полови белези и се придобива способност за размножаване. Нормалният пубертет започва централно чрез повишаване секрецията на гонадотропин освобождаващия хормон от хипоталамуса с последващо активиране на половата ос. Много фактори, като приемът на храна, енергийните запаси и соматичното развитие могат да повлияят започването на пубертета. С цел да изясним връзката на телесното тегло с пубертетното развитие при 6200 момчета на възраст от 0 до 19 години определихме ръста, теглото, индекса на телесната маса, степента на пубисното окосмяване, обема на тестисите, гължина и обиколка на пениса. Ние установихме положителна сигнификантна

Abstract

Puberty is a complex process by which individuals develop secondary sexual characteristics and acquire reproductive competence. Normal puberty is initiated centrally by increasing the hypothalamic secretion of gonadotropin releasing hormone and subsequent activation of the gonadal axis. Many factors like metabolic substrate, energy stores and somatic development may influence the onset and development of puberty. To clarify the relationship between body weight and pubertal development we investigated 6200 boys, aged from 0 to 19 years and determined their height, weight, body mass index, pubic hair stages, testicular volume, penis length and circumference. We found a positive significant relationship between the body weight and testicular volume, penis length and circumference, which is more pronounced up to the age

корелация на телесното тегло с обема на тестисите, с дължината и с обиколката на пениса, която е по-изявена до 16 годишна възраст. Началото на пубертета започва при достигане на тегло от $40,17 \pm 9,10$ kg (медиана 39,0 kg) и индекс на телесната маса $18,62 \pm 3,11$ kg/m² (медиана 17,8 kg/m²), а заключителната фаза настъпва при тегло $63,35 \pm 10,73$ kg (медиана 62,0 kg) и индекс на телесната маса $21,67 \pm 2,94$ kg/m² (медиана 21,33 kg/m²).

В заключение, както началото, така и развитието на пубертета са в тясна положителна сигнификантна връзка с теглото и индекса на телесната маса. Предпоставка за отключване на пубертета е достигането на определено телесно тегло.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пубертет, телесно тегло, затлъстяване, тестиси

Пубертетът е комплексен процес, при който се развиват вторични полови белези и става възможно възпроизводството. Повишаването на секрецията от хипоталамуса на гонадотропин освобождаващия хормон (GnRH), която придобива ритмичен, пулсативен характер, е началният тласък за активиране на гонадната ос и отключването на пубертета (3,9). Големите вариации при започването и развитието на пубертета между отделните индивиди показва, че той не е просто функция на хронологичната възраст. Невротрансмитерните и невромодулаторните системи, които имат влияние върху секрецията на GnRH получават информация за метаболитното състояние, енергийните депа и соматичното развитие. От различните фактори адекватният хранителен прием изглежда е един от най-важните за централното отключване на пубертета (3). Както наднорменото, така и поднорменото тегло се отразяват върху началото и развитието на пубертета.

of 16 years. The puberty starts when the boys' weight reaches $40,17 \pm 9,10$ kg (median 39,0 kg) and body mass index $18,62 \pm 3,11$ kg/m² (median 17,8 kg/m²), whereas the late stage occurs at weight of $63,35 \pm 10,73$ kg (median 62,0 kg) and body mass index $21,67 \pm 2,94$ kg/m² (median 21,33 kg/m²).

In conclusion, the onset and the development of puberty are in a significant positive relationship with the weight and body mass index. A clear-cut body weight must be reached for puberty to start.

KEY WORDS: puberty, body weight, obesity, testes

Индексът на телесната маса (BMI) претърпява значителни промени с възрастта (4). Приетите норми за възрастните (BMI над 25 kg/m² за наднормено тегло и BMI над 30 kg/m² за затлъстяване) не могат да се приложат при децата. При тях нарушенията в теглото се дефинират чрез отклоненията в перцентилите, на базата на които са изработени норми на BMI за всяка година възраст (4). За наднормено тегло се приема BMI между 85 и 94^{ти} перцентил, за затлъстяване – BMI ≥ 95 ^{ти} перцентил, а за поднормено тегло BMI < 5 ^{ти} перцентил. Нормалното тегло е между 5 и 84^{ти} перцентил (2,4).

Въпросът за влиянието на телесното тегло върху започването и напредването на пубертета при момчетата не е решен и е сравнително слабо дискутиран. Има съобщения предимно за връзката на теглото и пубертета при момичета, като се приема, че наднорменото тегло води до по-ранното му отключване (3,9). По отношение на момчета се срещат само единични съоб-

щения, като някои от авторите съобщават за забавяне на половото развитие при наднормено тегло (10), други намират, че се получава известно избързване (14), а трети не установяват разлика в пубертетните събития между момчетата със затлъстяване и с нормално тегло (9). Изследванията са правени върху малък брой деца и половото развитие е определяно само визуално. Така че влиянието на мастната тъкан върху половото съзряване у момчета все още не е изяснено. Ето защо ние си поставихме за цел чрез изследвания върху широк кръг здрави момчета да хвърлим известна светлина по този важен проблем.

Изследвани момчета и методи

В трансверзално проучване са обхванати общо 6200 момчета от град София, а също от Пловдив, Варна, Враца и Благоевград и от селата в прилежащите към тези четири града райони. Населените места са определени по лотарийния принцип. Включени са момчетата от 0 до 19 години, разделени на 20 групи според възрастта им в деня на изследването. В районите на Пловдив, Варна, Враца и Благоевград са обхванати еднакъв брой момчета от градското и селското население, принадлежащи към различни социални слоеве на обществото. Всички момчета бяха прегледани само от един лекар (Ф. К.) с цел да се изключи субективната грешка, която би била неизбежна, ако такова проучване се извършва от няколко изследователи. Определени са следните показатели: ръст, телесно тегло, пубисно окосмяване, обеми на тестисите, дължина и обиколка на пениса.

Тестикуларният обем бе измерван в ml с орхидометъра на Prader (11), като десният и левият тестис са отчитани поотделно. Пубисното окосмяване е определяно според степените на Tanner (12). Дължината на пениса в ст бе измервана в нееректирано състояние с твърда линийка по дорзалната повърхност от основата (пубо-пенилната кожна граница) до върха на главичката без препуциума при максимално

изпъване, но без да се причинява болезненост (15). Обиколката на пениса в ст беше измервана възможно най-проксимално в основата му.

Статистическата обработка на данните е извършена със SPSS v. 11.0 (Chicago, IL, USA). Бяха използвани дескриптивна статистика и корелационен анализ. Тъй като повечето показатели нямат нормално разпределение, данните са представени освен чрез средна аритметична величина и стандартно отклонение и като медиана и персентили за съответната възраст.

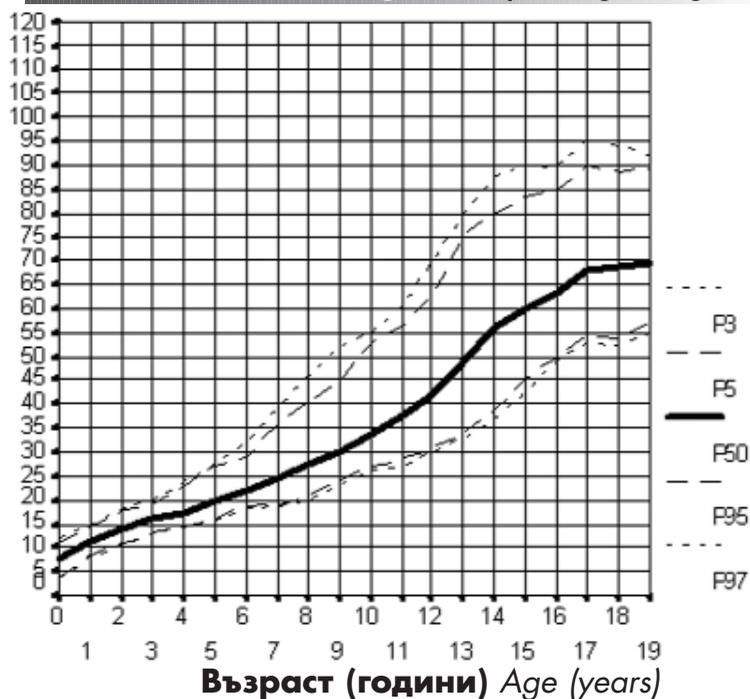
Резултати

Наддаването на тегло при изследваните деца е сравнително равномерно и се движи от 1,85 kg до 4,34 kg между две съседни възрастови групи до 12 годишна възраст. Разликата между 12 и 13 годишните рязко се увеличава на 7,12 kg, след това започва да намалява постепенно и след 17 годишна възраст става незначителна (0,22 kg) (Фиг. 1). Като отчитаме специфичните особености за децата ние установихме и характерна промяна в BMI с възрастта при изследваните от нас момчета (Фиг. 2).

Прието е, че първият физически головим признак на настъпващия пубертет е увеличаване на тестикуларния обем над 2 ml (11). На възраст $11,16 \pm 1,43$ години момчетата вече са с големина на единия (обикновено десния) тестис 3 ml, а другият е равен или по-малък от 3. Тази промяна се отбелязва, според нашите данни, при достигането на определен ръст и тегло (Таблица 1).

Според Tanner и Whitehouse (12) достигането на среден обем на тестисите от 12 ml означава преминаване в късната фаза на пубертетното развитие. При изследваните от нас деца този размер се отбелязва на $16,3 \pm 1,92$ години, след което тестисите продължават да нарастват между възрастовите групи, но се установяват по-малки промени. След 16 годишна възраст тестикуларното уголемяване е незначително, което показва, че по

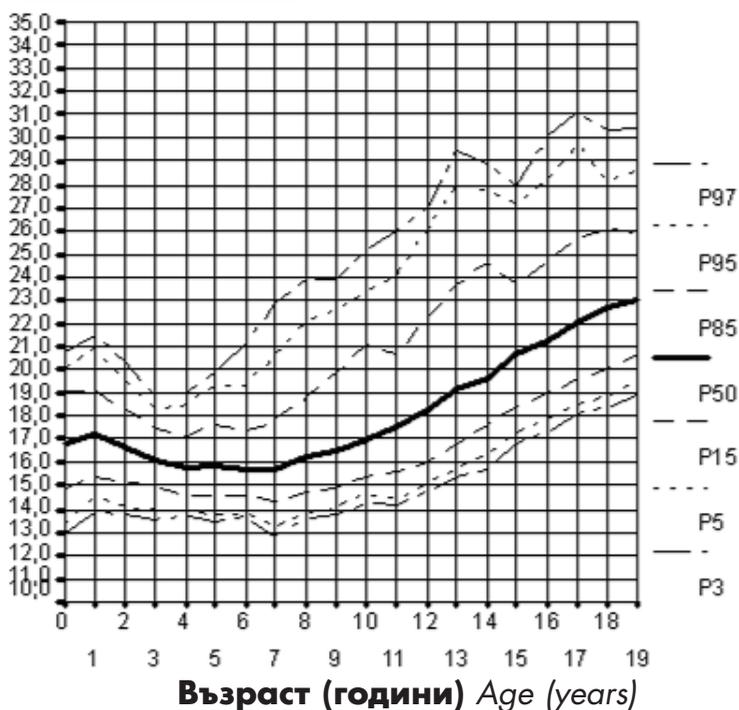
Телесно тегло (kg) Body weight (kg)



Фигура 1. Свързани с възрастта промени в телесното тегло при изследваните момчета

Figure 1. Age-related dynamic changes in body weight in the investigated boys

BMI (kg/m²)



Фигура 2. Промени с възрастта в BMI на изследваните момчета

Figure 2. Age-related changes in BMI in the investigated boys

този критерий пубертетът в общи линии вече приключва. Размери на тестисите от 12 ml се достигат при ръст $170,67 \pm 7,28$ cm (медиана 171,0 cm), тегло $63,35 \pm 10,73$ kg (медиана 62,0 kg) и BMI $21,67 \pm 2,94$ kg/m² (медиана 21,33 kg/m²). Следователно, в хода на пубертетното развитие ръстът на момчетата се повишава средно с около 24 cm, а теглото – съответно с 23 kg.

Пубисно окосмяване от втора степен по Tanner се явява на възраст $11,43 \pm 1,37$ години, когато размерът на тестисите е $3,57 \pm 2,30$ ml, при ръст $147,90 \pm 7,76$ cm, тегло $41,58 \pm 10,13$ kg и BMI $18,84 \pm 3,44$ kg/m².

При всички изследвани от нас деца телесното тегло се намира в сигнификантна право пропорционална зависимост с ръста ($r=0,974$, $p<0,001$), пубисното окосмяване ($r=0,866$, $p<0,001$), дължината и обиколката на пениса (съответно $r=0,833$, $p<0,001$ и $r=0,857$, $p<0,001$), както и на обема на тестисите ($r=0,860$, $p<0,001$ за десен тестис и $r=0,858$, $p<0,001$ за ляв тестис). BMI корелира аналогично с пубисното окосмяване ($r=0,716$, $p<0,001$), дължината и обиколката на пениса ($r=0,565$, $p<0,001$; $r=0,631$, $p<0,001$), както и с обема на тестисите: ($r=0,686$, $p<0,001$ за десен тестис и $r=0,685$, $p<0,001$ за ляв тестис). Връзката на телесното тегло и половото развитие в съответните възрастови групи е представено на Таблица 2.

Тези данни дават основание да се приеме, че по време на началното пубертетно развитие (11-12 год.), телесното тегло е в изявена положителна корелация с показателите на половото развитие – обем на тестисите, размерите на пениса и пубисното окосмяване. В по-късния период (17-19 год.)

Таблица 1. Показатели, при които се достига размер от 3 ml на единия от тестисите, а другия е равен или по-малък от 3 ml

Table 1. Indices at which one of the testes reaches a size of 3 ml and the other one is equal or smaller than 3 ml

Показатели/ <i>Indices</i>	Възраст (години) <i>Age (years)</i>	Ръст (cm) <i>Height</i>	Тегло (kg) <i>Weight</i>	BMI <i>(kg/m²)</i>
X	11,16	146,28	40,17	18,62
±SD	± 1,43	± 7,44	± 9,10	± 3,11
медиана/<i>median</i>	11,00	147,00	39,00	17,80

Таблица 2. Връзка на телесното тегло и половото развитие в съответните възрастови групи

Table 2. Relationship between body weight and pubertal development in the respective age groups

Показатели <i>Indices</i>	11-12 год. 11-12 yr.	13-16 год. 13-16 yr.	17-18 год. 17-18 yr.	на 19 год. at 19 yr.
Пубисно окосмяване <i>Pubic hair</i>	r=0,474, p<0,001	r=0,456, p<0,001	r=0,253, p<0,001	r=0,318, p<0,001
Дължина на пениса <i>Penis length</i>	r=0,263, p<0,001	r=0,195, p<0,001	p>0,05	p>0,05
Обиколка на пениса <i>Penis circumference</i>	r=0,399, p<0,001	r=0,279, p<0,001	p>0,05	p>0,05
Обем на десен тестис <i>Right testicular volume</i>	r=0,457, p<0,001	r=0,371, p<0,001	r=0,170, p<0,001	r=0,236, p<0,001
Обем на ляв тестис <i>Left testicular volume</i>	r=0,452, p<0,001	r=0,392, p<0,001	r=0,208, p<0,001	r=0,282, p<0,001

теглото и BMI остават в положителна, но по-слаба сигнификантна корелация с обемите на тестисите и пубисното окосмяване, но не и с размерите на пениса.

Във възрастовата група на 17-19 годишните посочените зависимости изчезват при младежите с наднормено тегло (данните не са показани).

Обсъждане

При извършеното от нас изследване бе установено, че половото развитие у момчета е в положителна корелационна зависимост с показателите за телесното тегло. Тази зависимост е особено изразе-

на по време на разгара на пубертета. Отключването на самия пубертет зависи от достигането на определен праг на телесното тегло.

Frisch и Revelle (5) развиват теорията за критичното телесно тегло при момчетата: за отключване на менархето, а също и за подържането на менструалния цикъл е необходимо определено тегло, което е $47,8 \pm 0,51$ кг при ръст $158,5 \pm 0,5$ см. Тези стойности представляват 84% от теглото и 96% от ръста, което девойките достигат на 18 годишна възраст (5). От началото на адолесцентния период до отключването на менархе девойките повишават

ръста си с около 22 см и теглото със 17 кг (5). При момчетата досега не е определяна критична стойност на телесното тегло, поради липсата на такъв демонстративен акт като появата на менархе, а и осъществените проучвания са били само на базата на визуално изследване на половото развитие. Но при момчетата има обективни критерии за началото на пубертета, което позволява да се определи с точност започването на пубертетното развитие: уголемяване на тестикларния обем над 2 ml т.е. обем поне на единия тестис от 3 ml (10). При изследваните от нас момчета такъв размер се достига при тегло $40,17 \pm 9,1$ kg, ръст $146,28 \pm 7,44$ cm и BMI $18,62 \pm 3,11$ kg/m². Тези стойности са по-ниски от установените при момичетата, но трябва да се има предвид, че те се отнасят до по-ранен етап на пубертетното развитие, тъй като менархе, в сравнение с гонадархе, бележи по-късна фаза от развитието на пубертета.

Първата еякулация (еякулархе) е характерна за средата и разгара на пубертета и е много важно събитие във физическото и психическо развитие на момчетата (8). За разлика от менархе определянето му е несигурно, винаги ретроспективно и поради това не може точно да се установи ръстът и теглото при настъпването му. Навлизането в късната фаза на пубертетното развитие (обем на тестисите ≥ 12 ml) у изследваните от нас младежи се отбелязва при тегло $63,35 \pm 10,73$ kg и BMI $21,67 \pm 2,94$ kg/m². Повишаването на ръста при момчетата по време на пубертетното развитие е 24 cm и се оказва с около 2 cm по-голямо в сравнение с момичетата. Вероятно това е във връзка с тласък на растежа, по-изразен при момчетата. Повишението на теглото с около 5 kg в сравнение с момичетата може да се обясни с израждането на свойствената за мъжете мускулатура под въздействието на андрогените.

Съществува ясна връзка между затлъстяването у момчета и по-ранното им пубертетно развитие (3,9). Смята се, че

това е поради характерната за тези деца хиперинсулинемия. Тя води до стимулиране на стероидогенезата в надбъбреците и яйчиците, увеличаване на свободните андрогенни фракции като следствие от понижаването на свързващия половите хормони глобулин и увеличена ароматазна активност в мастната тъкан (1). До момента обаче данните за влиянието на мастната тъкан върху пубертета у момчета са изключително противоречиви. Само едно проучване в Испания намира положителна връзка между индекса на телесна маса и началната възраст на пубертетното развитие у момчета. Авторите подкрепят хипотезата за тясна връзка между натрупването на енергиен запас под формата на мастна тъкан и съзряването у двата пола (14). За разлика от всички извършени досега проучвания нашите данни са получени въз основа на обективни данни, като са определени обемите на тестисите и размерите на пениса.

Ние установихме положителна сигнификантна връзка между теглото и половото развитие, което дава основание да се приеме, че наднорменото тегло се отразява благоприятно на половото развитие и води до по-ранно отключване на пубертета. Повишеното количество на мастната тъкан може да играе решаваща роля за освобождаването на надбъбречни андрогени и поява на адренархе, което предхожда увеличението на тестисите. Освен това, нивата на лептина зависят от количеството на мастната тъкан в организма, а за отключването на пубертета се изисква достигане на определени нива от този хормон (7). Лептинът стимулира GnRH, а тъкмо неговото повишаване играе ключова роля за активиране на половата ос (10). В подкрепа на гореизложеното е и по-ранното активиране на оста инхибин В/фоликулостимулиращ хормон у момчета със затлъстяване през пубертета, установени от Фи и съавт. (6). Те намират при такива деца и сигнификантно по-голям обем на тестисите, изпреварване на костната възраст и повишени стойности на гехиг-

роениандростерон и дехидроениандростерен сулфат (6). Също така трябва да се имат предвид и предишни наши изследвания, при които сме установили забавяне на пубертетното развитие и хипогонадотропен хипогонадизъм у момчета с нервна анорексия, където теглото е поднормено и има редукция на мастната тъкан (13).

Заклучение

При момчета, както вече е установено за момичетата, съществува положителна сигнификантна връзка между теглото и пубертетното развитие. И при тях, подобно на момичетата, съществува определен праг на телесно тегло и ръст, при който започва и приключва пубертетното развитие. Наднорменото тегло предразполага към по-ранно отключване на пубертета, а поднорменото към по-късното му развитие.

5. **Frisch, R.F., R. Revelle.** Height and weight at menarche and hypothesis of menarche. *Arch Dis Child*, 46, 1971, 695-701.

6. **Fu, J.F., G. P. Dong, L. Liang et al.** Early activation of the inhibin B/FSH axis in obese Tanner stage G1PH1 boys. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65, 2006, 3, 327-32.

7. **Kaplowitz, P.B.** Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*, 121, 2008, S208-S217.

8. **Laron, Z., J. Arad, R. Gurewitz et al.** Age at first conscious ejaculation: a milestone in male puberty. *Helv Paediatr Acta*, 35, 1980, 13-20.

9. **Laron, Z.** Is obesity associated with early sexual maturation? *Pediatrics*. 113, 2004, 113, 171-172.

10. **Lee, J.M., N. Kaciroti, D. Appugliese et al.** Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164, 2010, 2, 139-144.

11. **Prader, A.** Growth and Development. In: *Clinical Endocrinology*, Labhart A. (ed.). *Springer-Verlag, Berlin etc.*, 1986, 1013-1059.

12. **Tanner, J.M., R.H. Whitehouse.** Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 51, 1976, 3, 170-179.

13. **Tomova A., Ph. Kumanov.** Sex differences and similarities of hormonal alterations in patients with anorexia nervosa. *Andrologia*, 31, 1999, 3, 143-147.

14. **Vizmanos, B., C. Martí-Henneberg.** Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *Eur J Clin Nutr*, 54, 2000, 3, 203-208.

15. **Wessells, H., T.F. Lue, J.W. McAninch.** Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *J Urol*, 156, 1996, 3, 995-997.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Ahmed, M.L., K.K. Ong, D. Dunger.** Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 20, 2009, 5, 237-242.

2. **Barlow, S.E.** Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, 120, 2007, Suppl 4, S164-192.

3. **Burt Solorzano, C.M., C.R. McCartney.** Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 140, 2010, 3, 399-410.

4. **Cole, T.J., M.C. Bellizzi, K.M. Flegal et al.** Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320, 2000, 7244, 1240-1245.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Анелия Томова, гм
Клиничен Център по Ендокринология
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ МУ, София,
Ул. Здраве № 2, 1431, София, България
e-mail: a.kirilova@lycos.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Anelia Tomova, PhD
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,
University Hospital of Endocrinology,
Medical University – Sofia
2 Zdrave Str, 1431 – Sofia, Bulgaria
e-mail: a.kirilova@lycos.com

Честота на аутоимунния гестационен захарен диабет

Мария Бояджиева, Илияна Атанасова, Сабина Захариева

Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Медицински Университет, София

Prevalence of Autoimmune Gestational Diabetes

Maria Boyadzhieva, Iliana Atanasova, Sabina Zaharieva

Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

Въведение: Гестационният захарен диабет (ГЗД) е едно от най-честите усложнения на бременността. Жените с ГЗД имат повишен риск за изява на захарен диабет в бъдеще.

Цел: Целта на настоящето проучване е да се определи честотата на имунологичните маркери, характерни за захарен диабет тип 1 сред бременни жени с ГЗД.

Материал и методи: Изследвани бяха антителата към декарбоксилазата на глутаминовата киселина (анти-ГАД-65), към тирозин фосфатазата (анти-ИА-2) и инсулиновите антитела (ИААт) при 90 бременни жени с ГЗД и 40 контроли, отговарящи по възраст и гестационна седмица.

Резултати: Установихме 10% често-

Abstract

Background: Gestational diabetes (GDM) is one of the most common complications of pregnancy. Women with GDM have high risk for the development of diabetes later in life.

Aim: The aim of the present study is to determine the incidence of immunological markers characterizing diabetes type 1 among pregnant women with GDM.

Material and methods: We determined glutamic decarboxylase antibodies (anti-GAD65), protein tyrosine phosphatase antibodies (anti-IA2), and IAAb in 90 GDM patients and 40 healthy controls with matching age and gestational week.

Results: We found a 10% prevalence of positivity for at least one autoantibody in the GDM group compared to 0% in the pregnant control

та на поне едно автоантитяло сред бременни жени с ГЗД спрямо 0% сред контролната група бременни ($p < 0,001$). Повишен титър на ГАД-65 антитела бе установен при 4,4% (4), IA-2 антитела при 4,4% (4) и IAАm при 3,2% (3) от жените с ГЗД. Установихме значими разлики по отношение на възрастта на жените с ГЗД и позитивни антитела ($27,7 \pm 1,7$ vs $31,5 \pm 1,9$, $p < 0,001$), както и телесното тегло преди бременността ($74,8 \pm 6,5$ vs $81,2 \pm 5,8$, $p < 0,003$) спрямо жените с ГЗД и негативни антитела.

Заключение: Нашите резултати са сходни на световните тенденции и сочат, че бременността идентифицира не само жените с риск за развитие на захарен диабет тип 2, но и жените с риск за развитие на захарен диабет тип 1 на по-късен етап от живота.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Гестационен захарен диабет, автоантитела, анти-ГАД-65, анти-IA-2 и IAАm

Гестационният захарен диабет (ГЗД) е едно от най-честите усложнения по време на бременността. Определя се като всяко нарушение във въглехидратния метаболизъм възникнало или за първи път установено по време на бременността (1, 2). Определението се прилага, независимо от нуждата от използване на инсулин за лечение и независимо дали състоянието продължава след приключване на бременността. Приблизително 1-14% от всички бременни жени развиват ГЗД в зависимост от изследваната популация (3, 4). Определението за ГЗД само по себе си обхваща хетерогенна група от заболявания според тежестта на хипергликемията, началото на нейната изява и протичането след приключване на бременността. Според някои проучвания, около 15-30% от жените с ГЗД имат „прегестационен диабет“, най-често

group. Anti-GAD65 was present in 4,4% (4), IA-2 antibodies in 4,4% (4) and IAАb in 3,2% (3) of women with GDM. Furthermore, there was a significant difference in the age ($27,7 \pm 1,7$ vs $31,5 \pm 1,9$, $p < 0,001$) and pregestational weight ($74,8 \pm 6,5$ vs $81,2 \pm 5,8$, $p < 0,003$) between women with GDM and positive and negative autoantibodies.

Conclusions: Our results are similar to the global trends. It seems that pregnancy identifies not only women at risk for developing type 2 diabetes, but also those ones who are at risk for developing type 1 diabetes later in life.

KEY WORDS: Gestational diabetes, autoantibodies, anti-GAD65, anti-IA2 and IAАb

захарен диабет тип 2 (5). Тъй като ГЗД е състояние, което се развива през по-късните гестационни седмици, то установяването на хипергликемия през първи триместър от бременността също насочва към предшестващ захарен диабет. При друга част, установяването на автоантитела към β -клетката по време на бременността, идентифицира жените с риск за развитие на захарен диабет тип 1 (6).

Наличието на циркулиращи автоантитела, насочени срещу островно-клетъчните протеини е един от най-старателно проучените феномени, характеризирани захарния диабет тип 1 (7). Те са маркер за съществуването на деструктивен процес в островната клетка на панкреаса и установяването им идентифицира индивидите, които имат риск за развитието на заболяването в бъдеще. Диабет асоциирани-

те автоантитела имат голямо предиктивно значение за рогствениците на пациентите със захарен диабет тип 1. Проучвания сочат, че установяването на автоантитела при ГЗД също има голяма предиктивна стойност (8). Проучвания сред жени с ГЗД сочат висока честота на автоантитела, макар че наличието им може да варира според гестационната седмица, наличното лечение на състоянието и използваните лабораторни китове за изследване (9). Установяването на повече от едно антитяло увеличава риска за изява на заболяването в по-кратък период (8). Същите автори сочат, че 61% от жените с ГЗД, които са били с две позитивни антитела, са развили клиничната картина на ЗД тип 1 до две години след приключване на бременността (8). Установената по литературни данни честотата на антителата към декарбоксилазата на глутаминовата киселина (ГАД-65) варира от 0 до 10%, (10, 11) на анти островно-клетъчните антитела (ICA) от 0 до 15%, (11-13) на инсулиновите антитела (ИАм) от 0 до 18% (14) и на антителата към тирозин фосфатазата (ИА-2) от 0 до 6,2% (10). Поради технически причини, ICA антителата все по-малко се изследват. Установяването на ГАД-65 и ИА-2 антитела има 85-90% чувствителност за развитието на захарен диабет тип 1(2). Анти-инсулиновите антитела (ИАм) по-рядко се срещат при възрастни хора (15). Все повече автори се насочват към изследване на автоантитела, насочени срещу цинковия транспортер (ZnT8). Резултатите убедително сочат, че те са свързани с развитието на захарен диабет тип 1 (16).

Въпреки редицата проучвания в световен мащаб, не са публикувани резултати от изследване на автоантителата при бременни жени с ГЗД до момента в България. Липсват данни за честотата на бета-клетъчни антитела и изявен автоимунния захарен диабет при бременни жени в България.

Целта на настоящата публикация е да

се направи оценка на честота на автоантителата при жени с ГЗД.

Материал и методи

В проучването са включени 140 бременни жени между 24 – 28 гестационна седмица. От тях 90 жени с ГЗД и 40 здрави контролни бременни жени, отговарящи по възраст и гестационна седмица (Таблица 1). Изследването се провежда в Клиничен център по Ендокринология – УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Всички жени са подписали информирано съгласие, което е одобрено от етичната комисия на Медицински Университет София.

Гестационният захарен диабет диагностицирахме според критериите на Международната Асоциация за изучаване на диабет и бременност (IADPSG), според която поне една стойност на кръвната захар при стандартен ОГТТ със 75 гр глюкоза трябва да бъде завишена (0 минута $\geq 5,1$ ммол/л, 60 минута $\geq 10,0$ ммол/л и 120 минута $\geq 8,5$ ммол/л) (17). Кръвната захар изследвахме чрез ензимен хексокиназен метод (Roche Diagnostics). Отделеният серум съхранявахме на -20 градуса до изследване на автоантителата. Изследвани са антителата към декарбоксилазата на глутаминовата киселина (анти-ГАД-65), инсулина (ИАм) и тирозин фосфатазата (анти-ИА-2). За изследването на анти-ГАД-65 и анти-ИА-2 са използвани китове на Euroimmun®, а за ИАм кит на Diamedia® по метода на ELISA. За положителни, според инструкциите на използваните китове, се приема за анти-ГАД-65 прагова стойност >10 IU/ml, за анти-ИА-2 също >10 IU/ml и за ИАм $>2,4$ U/ml.

За статистическа обработка на резултатите използвахме програма SPSS версия 17,0. За всички анализи, $p > 0,05$ се смята за статистически значимо.

Резултати

Бременните жени с ГЗД се различават от контролната група единствено по индекс на телесна маса (ИТМ kg/m^2) ($27,2 \pm 1,9$ vs. $22,5 \pm 1,3$ $p < 0,001$). (Таблица 1)

Таблица 1. Характеристика на бременните с ГЗД и здравите контролни бременни.
Table 1. Characteristics of the pregnant women with GDM and control pregnant group.

Показатели/проучвани лица <i>Parameters/subjects</i>	ГЗД GDM	Контроли <i>Controls</i>	P
Брой / <i>Number</i>	90	40	
Възраст/ <i>Age</i>	29,6 ± 1,8	30,1 ± 1,2	0,781
Гестационна седмица <i>Gestational week</i>	26,5 ± 4,8	26,1 ± 4,5	0,895
ИТМ (кг/м ²)/ <i>BMI(kg/m²)</i>	27,2 ± 1,9	22,5 ± 1,3	0,001

Честотата на автоантителата към структури на бета клетката на панкреаса са представени в Таблица 2. Не установихме положителни на нито едно от антителата в контролната група бременни жени. При 10% (9) от изследваните бременни с ГЗД установихме наличие на едно положително автоантитяло, от които 4,4% (4) имат анти-ГАД-65, 4,4% (4) имат анти-ИА-2 и 3,3% (3) имат ИАм. Две от жените с ГЗД бяха позитивни по с две автоантитела (анти-ГАД-65 + анти-ИА-2 и анти-ИА-2 + ИАм).

Таблица 2. Честота на бетаклетъчни автоантитела при здрави бременни жени и с ГЗД
Table 2. Prevalence of beta-cell autoantibodies in healthy pregnant controls and in women with GDM

Автоантитела/проучвани лица <i>Autoantibodies/patients studied</i>	ГЗД /GDM N (%)	Контроли/ <i>Controls</i> N (%)
Анти-ГАД-65/ <i>Anti GAD65</i>	4 (4,4)	0 (0)
Анти-ИА-2/ <i>Anti IA 2</i>	4 (4,4)	0 (0)
ИАм / <i>IA</i>	3 (3,3)	0 (0)
Общо/ <i>Total</i>	9 (10)	0 (0)
С 2 автоантитела / <i>Antibodies</i>	2 (2,2)	0 (0)

В Таблица 3 е представена характеристика на ГЗД, разделени според наличието или отсъствието на антитела. Установихме значима разлика по отношение на теглото преди бременността ($p < 0,003$), изчисления ИТМ ($p < 0,004$) и възрастта ($p < 0,0001$). Не установихме статистически достоверни разлики по отношение на необходимостта от инсулиново лечение за овладяване на хипергликемията по време на бременността и телесното тегло на новороденото.

Обсъждане

Скрининг, диагноза и лечението на ГЗД са ключови моменти за превенция на усложненията, свързани със състоянието. Гестационният захарен диабет идентифицира жените, които имат риск за развитие на захарен диабет на по-късен етап от живота, най-често тип 2, но в по-малък процент и тип 1 (6, 18). Хетерогенността на ГЗД налага типизиране на бременните чрез изследване антителата, насочени сре-

Таблица 3. Характеристика на групата с ГЗД според антитяло (+) или антитяло (-)
Table 2. Characteristics of the women with GDM according to antibodies (positive (+) and negative (-))

	ГЗД ААм (+) GDM AB(+) (n=9)	ГЗД ААм (-) GDM AB(-) (n=81)	P
Възраст (г)/age	27,7 ± 1,7	31,5 ± 1,9	<0,0001
ИТМ преди бременността (кг/м²) <i>BMI before pregnancy (kg/m²)</i>	26,2 ± 2	28,2 ± 1,7	<0,004
Тегло преди бременността (кг) <i>Weight before pregnancy (kg)</i>	74,8 ± 6,5	81,2 ± 5,8	<0,003
Инсулинова терапия <i>Insulin therapy</i>	3 (33,3%)	12 (14,8%)	0,3
Тегло на плода (кг) <i>Birth weight (kg)</i>	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,3	0,0

щу β-клетките на панкреаса. Автоантителата (ААм) срещу панкреасната β-клетка предхождат клиничната изява на ЗД тип 1. По тази причина те се използват освен за диагностика на типа ЗД, но и като маркери за риск от изява на автоимунен захарен диабет /тип 1/. Възрастта модифицира риска за развитие на захарен диабет тип 1, наличието или отсъствието на ААм, прогресията към по-тежък захарен диабет и инсулиновата секреция. Приема се, че рискът от изява на захарен диабет тип 1 се увеличава пропорционално на броя автоантитела. При 10% от бременните с ГЗД установихме поне едно позитивно антитяло, при 2,2% – две антитела и при нито една – три антитела. Сходни резултати, за позитивни на поне едно антитяло при пациентки с ГЗД (16,7% и 18,1%) се представят и от други изследователи (8, 9). Висока честота, 38,8%, на поне едно положително антитяло установяват при проучване в Сардиния, което авторите обясняват с високата честота на автоимунните заболявания като цяло на острова (19). При 4,4% от бременните с ГЗД установихме ГАД-65 автоантитела, което съответства на резултатите от проучвания в други Европейски страни. Проучване в Швеция установява 3%

честота на ГАД-65 позитивни жени с ГЗД, (20) а в Дания 2,2%. (21) При 4,4% от бременните с ГЗД установихме позитивни ИА-2 антителата и при 3,3% ИААм антитела. Подобно в Дания установяват честота от 2,9% положителни ИААм при жени с ГЗД (12). Прилагането на по-специфични и чувствителни китове води до намаляване на процента на пациентите с позитивни антитела (22).

Индексът на телесна маса сред жените с ГЗД е значимо по-висок спрямо контролната група бременни ($p < 0,001$). Нагнорменото телесно тегло и затлъстяването са добре известни водещи рискови фактори за развитието на ГЗД (17) Въпреки това, сред групата с ГЗД, жените с положителни антитела бяха със значимо по-ниско тегло, спрямо тези с негативни ($p < 0,003$). Установяването на подобна значимост насочва по-скоро към диагнозата захарен диабет тип 1, а не към тип 2, за който е по-характерно затлъстяването. Подобни резултати се установяват и от други автори (23) Жените с позитивни антитела бяха на значимо по-млада възраст спрямо тези с негативни антитела, подобно на индивидите, които развиват захарен диабет тип 1 (9).

Две (2,2%) от жените с ГЗД, при които не установихме позитивни автоантитела по време на бременността развиха ЗД тип 1 на 6 и 12 месец след приключването на бременността. Това най-вероятно се дължи на така наречения „имунологичен парадокс“ на бременността, при който има супресия на клетъчно-медирания имунитет с цел имплантация и инвазия на трофобластна (24). Възможно обяснение за негативните антитела в хода на бременността при двете жени е и във връзка с използваните ELISA китове, макар те да имат описана висока специфичност (90-98%) и чувствителност (90-96%). Разширяване на панела автоантитела (например ZпТ8) би могло допълнително да допринесе за ранната диагноза на заболяването.

Заклучение

Получените от нас резултати са сходни на публикуваните до момента в световен мащаб. Необходимо е изследване на по-сочните автоантителата сред по-голяма група бременни, проследяване във времето с цел оценка на риска от развитието на захарен диабет в бъдеще. Еднозначно резултатите сочат, че бременността е рисков фактор не само за развитие на захарен диабет тип 2, но и за тип 1. Ранната диагноза на захарен диабет тип 1 е доказано, че води до съхраняване на част от ендогенната инсулинова секреция и води до намаляване на честотата на микроваскуларните усложнения (25). Наличието на висок процент на автоантитела и важната им предиктивна стойност за прогресията към ЗД тип 1 потвърждава необходимостта от тяхното изследване сред жените с ГЗД.

Финансиране: Проект към Фонд Научни изследвания с Договор ДО 02/7 от 30/01/2009г.

Благодарности към целия екип на Лабораторията по имунология и клинична лаборатория към УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Metzger, B.E. and D.R. Coustan**, Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, 1998. 21 Suppl 2: p. B161-7.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2012. 35 Suppl 1: p. S64-71.
3. **Jimenez-Moleon, J.J., et al.**, Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol*, 2002. 146(6): p. 831-7.
4. **Schneider, S., et al.**, The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med*, 2012. 0(0): p. 1-10.
5. **Omori, Y. and L. Jovanovic**, Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2005. 28(10): p. 2592-3.
6. **Buchanan, T.A., et al.**, What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S105-11.
7. **Palmer, J.P.**, What is the best way to predict IDDM? *Lancet*, 1994. 343(8910): p. 1377-8.
8. **Fuchtenbusch, M., et al.**, Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes*, 1997. 46(9): p. 1459-67.
9. **Jarvela, I.Y., et al.**, Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*, 2006. 29(3): p. 607-12.
10. **Dozio, N., et al.**, Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997. 20(1): p. 81-3.
11. **Tuomilehto, J., et al.**, Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*, 1994. 343(8910): p. 1383-5.
12. **Damm, P., et al.**, Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet Med*, 1994. 11(6):p. 558-63.

13. Mauricio, D., et al., Islet cell antibodies and beta-cell function in gestational diabetic women: comparison to first-degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabet Med*, 1995. 12(11): p. 1009-14.
14. Balsells, M., et al., Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1997. 20(7): p. 1172-5.
15. Pihoker, C., et al., Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*, 2005. 54(2): p. S52-61.
16. Bingley, P.J., Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(1): p.25-33.
17. Metzger, B.E., et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010. 33(3): p. 676-82.
18. Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001. 344(18): p. 1343-50.
19. Murgia, C., et al., Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report. *Reprod Biol Endocrinol*, 2008. 6: p. 24.
20. Weng, J., et al., Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2002. 25(1): p. 68-71.
21. Petersen, J.S., et al., GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia*, 1996. 39(11): p. 1329-33.
22. Kuhl, C., Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1998. 21 Suppl 2: p. B19-26.
23. Mauricio, D., et al., Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1996. 12(4): p. 275-85.
24. Veenstra van Nieuwenhoven, A.L., M.J. Heine- man, and M.M. Faas, The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*, 2003. 9(4): p. 347-57.
25. Steffes, M.W., et al., Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 832-6.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Бояджиева
Клиничен Център по Ендокринология
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ МУ, София,
Ул. Здраве № 2, 1431, София, България
e-mail: mariq_b@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Maria Boyadzhieva
Department of Thyroid and Metabolic Bone
Diseases, University Hospital of Endocrinology,
Medical University – Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 – Sofia, Bulgaria
e-mail: mariq_b@yahoo.com

Множествен тропен дефицит и транскрипционния фактор профет на PIT-1 (PROP-1)

Ива Стоева, Ани Аројо

Университетска ЦБАЛДБ София, сектор „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“, Медицински университет – София

Combined Pituitary Hormone Deficiency and the Transcriptional Factor PROP-1

Iva Stoeva, Ani Aroyo

University Pediatric Hospital, Sofia, Sector „Screening and Functional Endocrine Diagnostic“, Medical University – Sofia

Резюме

Всички вродени форми на хипосоматотропизъм са принадлежат към групата на „редките болести“. Комплексното хормонално заместително лечение, вкл. с рекомбинантен човешки растежен хормон представлява крайъгълен камък в ефикасното доживотно обгрижване на тези пациенти. Именно това задължава етиологичната диагноза да се поставя възможно най-рано, а лечението да се мониторира често и ефективно с оглед обезпечаване на продължителност и качество на живот подобно на здравите индивиди.

Установяването на **най-честите мутации за дадена популация** би създавало предпоставки за много по-бърза, лесна и евтина молекулярно-генетична диагноза, с всички про-

Abstract

All congenital forms of hypopituitarism belong to the group of rare diseases; Complex hormonal substitution incl. recombinant human growth hormone, represents one of the milestones of an efficient lifelong management. This requires an early etiological diagnosis, lifelong close follow up and strict therapy monitoring of every individual patient in order to provide a longevity and quality of life similar to that of the healthy individuals. The establishment of **the most frequent mutations for a specific population** would be a prerequisite for a much quicker, easier and cheaper molecular-genetic diagnosis, with all the following advantages for the particular patients and the relevant health care system. Introducing such a screening is especially suitable for countries with centralized supply of

изтичащи от това положителни следствия за конкретните пациенти и съответната здравна система.

Особено подходящо е въвеждането на подобен скрининг в страни с централизирано снабдяване с рекомбинантен растежен хормон. **През 2001/2002 година в Университетската СБАЛДБ София в сътрудничество с Националната Генетична Лаборатория СБАЛАГ „МД“ скринирахме 43 български деца с доказан хипосоматотропизъм и множествен тропен дефицит за 296-301 del AG мутацията, съобщавана в литературата като най-честа дотогова. Установихме, че алелната ѝ честота еотносително ниска (2,4%), тя бе налице само в съчетание с друга хетерозиготна мутация – 150 delA, която бе и с по-висока алелна честота. Необходимо бе да се промени скриниговата стратегия и да се разшири фенотипа.**

Не могат да бъдат установени ясни корелации генотип- фенотип, тъй-като фенотипът е изключително вариабилен. Има съобщения за фенотипни различия при сиблинги с една и съща мутация. Постепенно настъпващите хормонални дефицити подсказват прогресивно затихване на аденохипофизарната функция и задължават да се мониторираат отделните оси с оглед на необходимостта от терапия. Представени са важни аспекти за практиката и научно-изследователската дейност на ендокринолозите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипофиза, ембриология, транскрипционни фактори, профет на PIT-1 (PROP-1), генотип-фенотип корелации, първи резултати мутационен скрининг на български пациенти

Класификационни аспекти, честота, състояние на проблема

Пациентите с хипопитуитаризъм без предхождаща травма или друга патология на ЦНС могат да бъдат с признаци на забо-

recombinant human growth hormone.

In 2001/2002 we screened at the University Pediatric Hospital in Sofia and the National Genetic Laboratory at the University Maternity Hospital Sofia 43 Bulgarian children with proven hyposomatotropism and multiple hormone deficiency for the 296-301 del AG PROP-1 mutation, reported in the literature as the most frequent so far. We found that its allelic frequency was relatively low (2,4%), and only in conjunction with another mutation – 150 del A, with a higher allelic frequency. This necessitated a change in the screening strategy and an expansion of the phenotype spectrum.

Literature analysis showed that no clear genotype-phenotype correlations can be established because of the extremely variable phenotypes. Different phenotypes in siblings with the same mutation are reported. The gradually progressing hormonal deficiencies imply a progressive decline in the function of the adenohypophysis and require monitoring of the different axes in order to initiate hormonal substitution in time. The presented aspects are important for the endocrinologists' clinical and clinical-research practice as well.

KEY WORDS: hypophysis, embryology, transcriptional factors, PROP-1, genotype-phenotype correlations, first results PROP-1 mutation screening in Bulgarian patients

ляването както при раждането, така и по-късно. При тях дефицитът на СТХ може да бъде изолиран, но по-често е налице в съчетание с други хипофизарни тропни дефицити (множествен или комбиниран тропен дефицит). В миналото тази група се обоб-

щаваше като „идиопатични форми“. Точни, актуални данни, относно заболяемостта (incidence) и болестността (prevalence) липсват. Ascoli et al. правят опит да се обобщят данните от отделни европейски популации: цитира се болестност от 300-455 пациенти на милион население, заболяемост съответно 11,9-42,1/милион души/годишно (4). Отнесено към население от около 7 милиона, това би означавало болестност от 2100-3175 души. Все повече се налага становището, че честотата на хипосоматотропизма е с 1:3-4000 новородени, като се подчертава плавния преход от лека до тежка степен на соматотропен дефицит.

В **България** за последните две десетилетия липсват проучвания относно разпространението на хипосоматотропизма сред децата. Единствените данни с които разполагаме относно честотата и разпределението в отделни групи са обобщени в докторската дисертация на Л. Пенева, защитена през 1984г:

1. Честота: 6,82 / 100 000; 1:19 000 новородени;

2. Клинична характеристика: обособяване на 4 групи въз основа на:

• А. причинните фактори

• **„идиопатичен“ хипосоматотропизъм: 62,9% от изследваните деца** – от тях 67% са с перинатални рискови фактори, като 50% от тях са със сегалищно раждане

• с органични проблеми: 18,6%

• **фамилен: 14,3%**

• други: 4,3%

• Б. Хормоналния дефицит

• **мултихормонален: 103 деца или 73%; момчета: момичета 2:1**

• **изолиран: 37 деца или 26,5% ; момчета: момичета 1:1 (1)**

Анализът на тези данни обективизира преобладаване на „идиопатичните форми“, с множествен тропен дефицит над 70% и по-често засягане на мъжкия пол.

След 27 години интензивни проучвания, относителният дял на т.н. идиопатични форми е намалял драматично. Причината се крие в неимоверно нарастналите

възможности за поставяне на **етиологична диагноза**, т.е. в разкриването на съответния **генетичен дефект** и неговото **въздействие върху функцията на протеини, регулиращи диференциацията на определени хипофизарни клетъчни линии (множествен тропен дефицит) или на соматотропен хормон и IGF1 (изолиран дефицит на СТХ, респ. нечувствителност към ендогенния СТХ)**. Ранната етиологична диагноза е предпоставка за оптимално лечение и подобряване продължителността и качеството на живот на тези пациенти. Трябва да се подчертае, че **всеки един пациент с вроден хипосоматотропизъм** представлява **уникален естествен модел за проучване на сложните процеси, лежащи в основата на ембриогенезата на хипоталамо-хипофизарната единица**. Настоящият обзор **цели** да предостави **съвременна информация за ембриогенезата на хипофизата, значението на транскрипционния фактор PROP-1, най-честите мутации и фенотипните характеристики на пациентите, диагностични възможности и някои резултати от наши проучвания**. (1)

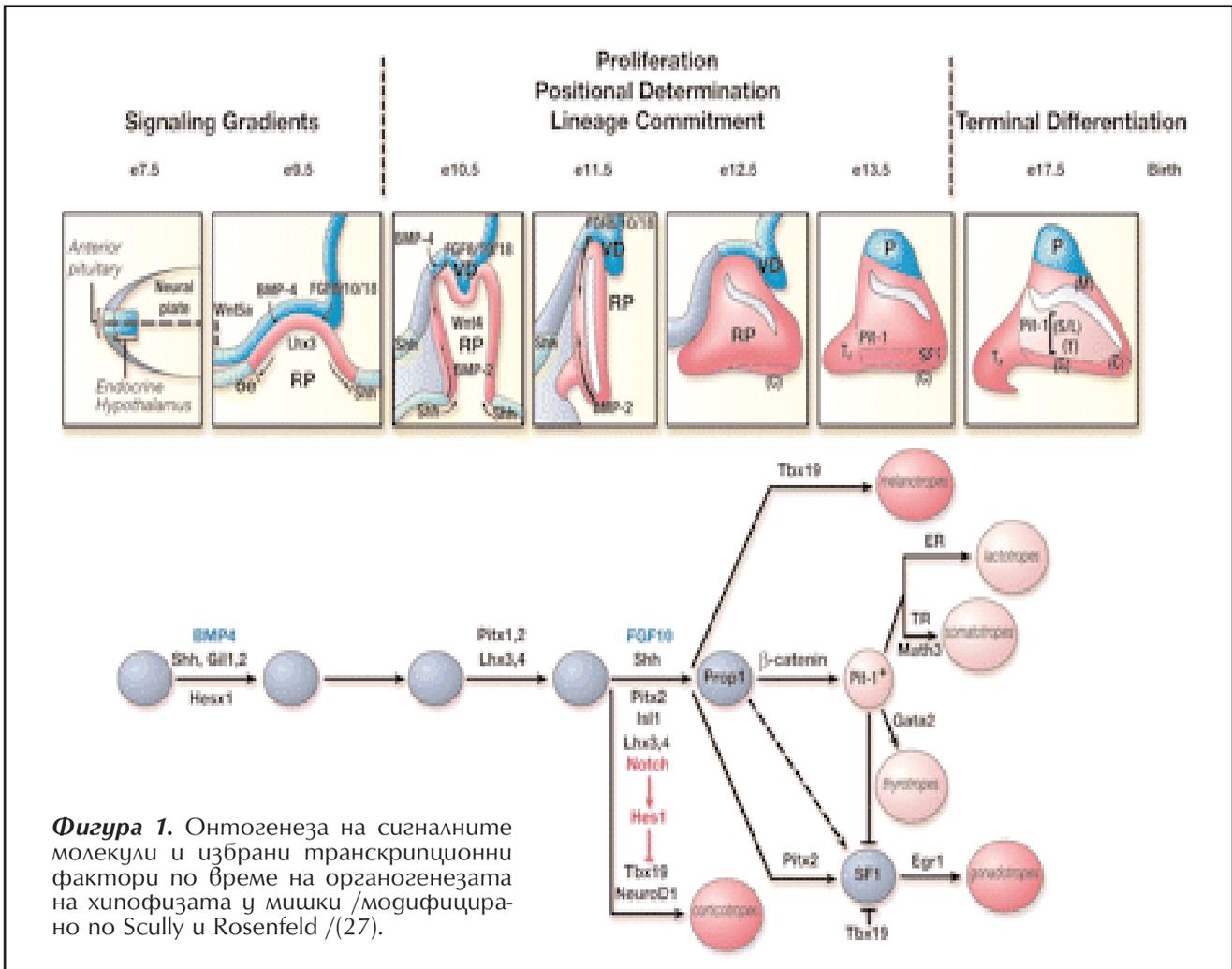
1. Ембриогенеза на хипофизата

Касае се за ранен, извънредно комплексен процес, тясно свързан с развитието на предния мозък. При всички гръбначни животни са налице сходства: и трите лоба на зрялата жлеза (преден, интермедиерен и заден) притежават дуален ембрионален произход. Предният и интермедиерен лоб произхождат от оралния ектодерм, докато задния дял от невралния. В развитието на аденохипофизата се различават определени стадии, проучени най-подробно при мишки (фиг.1). Развитието на хипофизата до стадий на пълно съзряване зависи от контакта на оралния ектодерм с вентралния диенцефалон (30). Началото се поставя от заемането на **юкстапозиция на оралния ектодерм и вентралния диенцефалон** (неврален ектодерм). Следва каскаден процес от поява на сигнални молекули и транскрипционни фактори, със строга

пространствена и времева експресия. От експериментални проучвания е известно, че формирането на **примордиалния джоб на Rathke** се иницира от експресия на костния морфогенетичен протеин-4 (bone morphogenetic protein 4, BMP-4) и тиреоидния транскрипционен фактор 1 (thyroid transcription factor 1, Ttf1= Nkx2.1) представляващи сигнали на вентралния диенцефалон, съвместно със сигнал от оралния ектодерм, т.н. Sonic Hedgehog protein (Shh). Формирането на **примордиалния джоб на Rathke** се постига чрез **евагинация на вентралния диенцефалон и инвагинация на оралния ектодерм**. Следва комбинираното въздействие

на фибробластни растежни фактори (fibroblast growth factor 8, 10), Wnt5a, ранните транскрипционни фактори GLI1, 2, Lhx3, Ptx1,2 обезпечаващо прогресията в развитието на хипофизата и **достигането на стадия за пролиферация на прогениторните клетки** (27). Експресията на Hesx1, Isl1, Pax6, Six3,6, подпомага напредването на тези процеси, като въздейства върху пролиферацията и миграцията на прогениторните клетъчни линии в джоба на Rathke.

¹ Грант МУ София № 17/2001 Хормонална и молекулярно-генетична характеристика при деца с доказан хипосоматотропизъм 2001



Най-предния участък на невралния гребен дава начало на примордиума на предния и интермедиерен дял на хипофизата. Прилежащата неврална пластина се развива в ендокринен хипоталамус и заден лоб на хипофизата. Вентралният диенцефалон, експримиращ **BMP4**, **FGF8/10/18**, and **Wnt5** осъществява директен контакт с оралния ектодерм и индуцира образуването на джоба на Rathke. **Shh** се експримира в оралния ектодерм, с **изключение на джоба на Rathke** – така се създава граница между двата ектодермални домейна на **Shh** експримиращи и неекспримиращи клетки. Противоположните дорзални **BMP4/FGF** и вентрални **BMP2/Shh** градиенти задвижват пролиферативни и позиционни сигнали, като регулират експресията на различните транскрипционни фактори. **Pit1** се индуцира на 13,5 дни от ембрионалното развитие в каудомедиалната област на хипофизата, където по-късно се появяват сомато- (S), лакто (L), тиреотрофите (T). Намиращите се на роstralния връх тиреотрофи (Tr) са независими от **Pit1**. Кортикотрофите (C) и гонадотрофите (G) се диференцират в най-вентралната част от жлезата. Дорзалната част от джоба на Rathke се превръща в интермедиерния лоб, съдържащ меланотрофите (M). Инфундибулумът расте надолу и накрая се превръща в задния лоб (P). Редица транскрипционни и кофактори, регулиращи клоналната обвързаност и терминалната клетъчна диференциация са показани като генетична последователност.

Figure 1. Ontogeny of signaling molecules and selected transcriptional factors during mouse pituitary organogenesis.

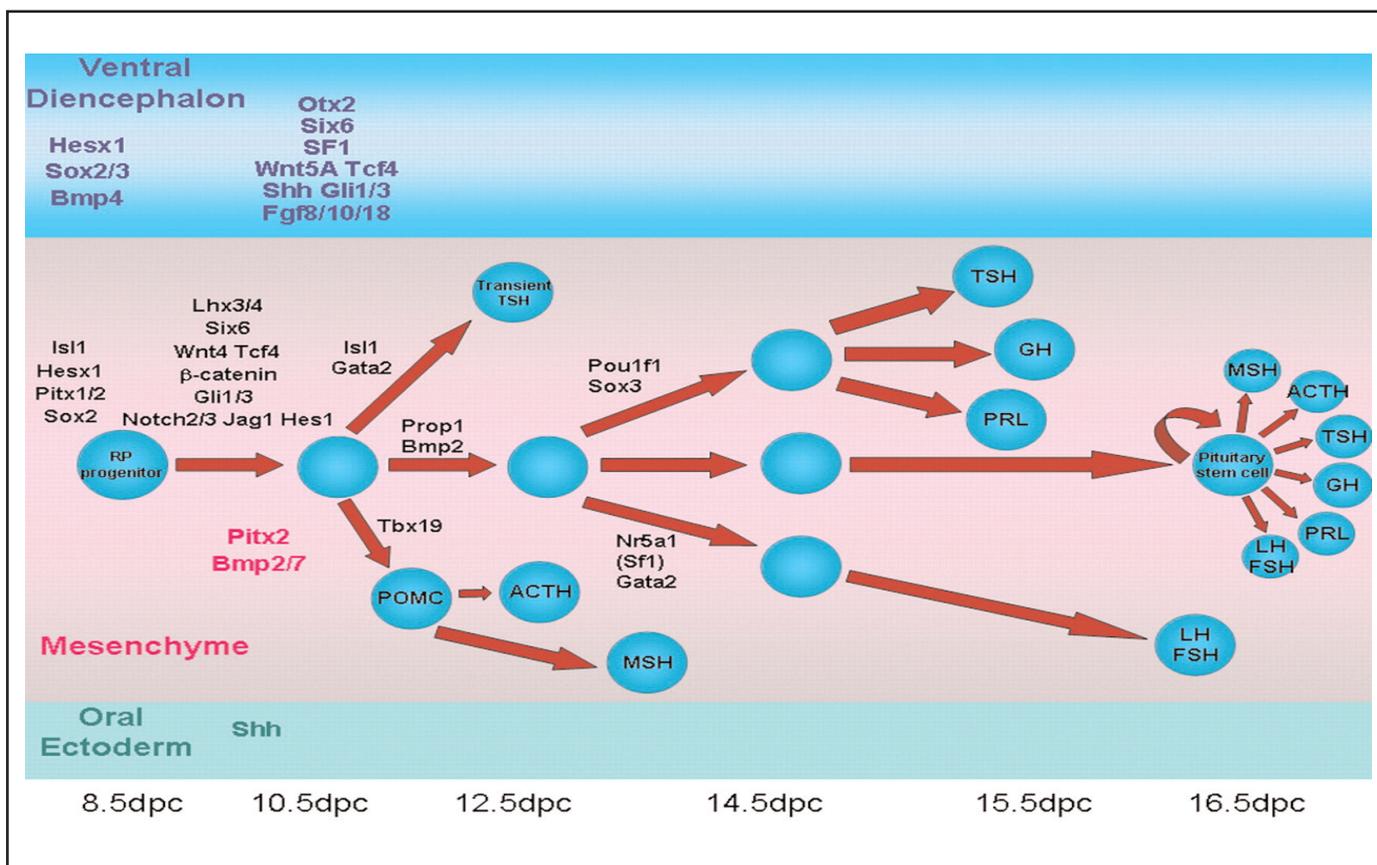
The most anterior neural ridge gives rise to primordium of the anterior and intermediate lobes of the pituitary. The adjacent neural plate develops into endocrine hypothalamus and the posterior lobe of the pituitary gland. Ventral diencephalon, which expresses **BMP4**, **FGF8/10/18**, and **Wnt5**, makes direct contact with oral ectoderm and induces the formation of Rathke's pouch. **Shh** is expressed throughout the oral ectoderm except in the Rathke's pouch, creating a boundary between two ectodermal domains of **Shh**-expressing and -nonexpressing cells. The opposing dorsal **BMP4/FGF** and ventral **BMP2/Shh** gradients convey proliferative and positional cues by regulating combinatorial patterns of transcription factor gene expression. **Pit1** is induced at e13.5 in the caudomedial region of the pituitary gland, which ultimately gives rise to somatotropes (S), lactotropes (L), and thyrotropes (T). Rostral tip thyrotropes (Tr) are **Pit1** independent. Corticotropes (C) and gonadotropes (G) are differentiated in the most ventral part of the gland. The dorsal region of the Rathke's pouch becomes the intermediate lobe, containing melanotropes (M). The infundibulum grows downward and eventually becomes the posterior lobe (P). A number of transcription factors and cofactors regulating the lineage commitment and terminal differentiation of distinct cell types are illustrated in a genetic pathway. [Modified from Scully and Rosenfeld (255).]

Дефинитивните аенохипофизарни клетъчни линии заемат специфични позиции след като се появят от пролиферативната зона. Прецизното дирижиране (участниците в ембриогенезата на хипофизата се оприличават на „оркестър“) е

изключително интерактивен и комплексен процес (фиг. 2). Намесват се и епигенетични феномени, които са в състояние да променят контрола при изпълнението на транскрипционната програма. Този „кръс-тосан разговор“ между сигнални молекули

и участниците в механизмите, контролиращи цялостното изпълнение на транскрипционната програма са обект на съвременни научни разработки. Заемането на определена пространствена позиция и механизмите за връзка между клетките в хипофизата са от важно значение за определянето на хипофизарния хормонален отговор и необходимата координация при физиологични условия.

В сравнение с гризачите, относително малко се знае за ембрионалното развитие на хипофизата при човека. Налице са сходства, тъй-като от експериментално създадените модели с изключени гени (knock out) и сравнението им с определени мутации у хора, могат да се правят изводи относно функцията на тези гени у човека.



Фигура 2. Схема на каскадата гени, участващи в развитието на хипофизата у човека с особен фокус върху клетъчната диференциация по Kelberman, D. et al., Endocr Rev 2009;30:790-829 (15)

Figure 2. Schematic representation of the developmental cascade of genes implicated in human pituitary development with particular reference to pituitary cell differentiation

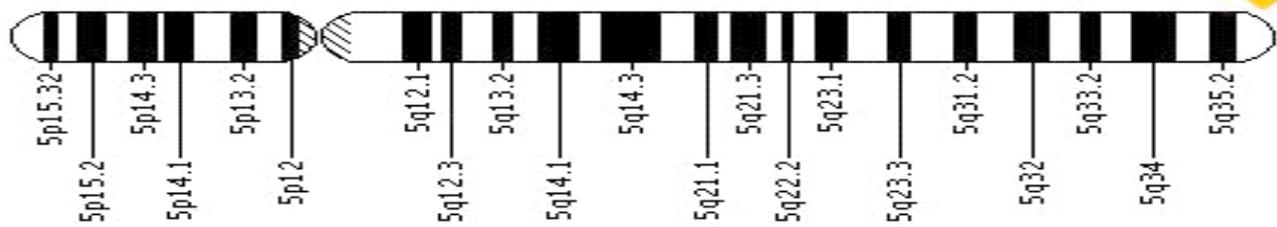
2. PROP-1 („Prophet of PIT-1“)

2.1. Значение, строеж, функция, експериментални модели

PROP-1 представлява транскрипционен фактор, с ограничена експресия по вре-

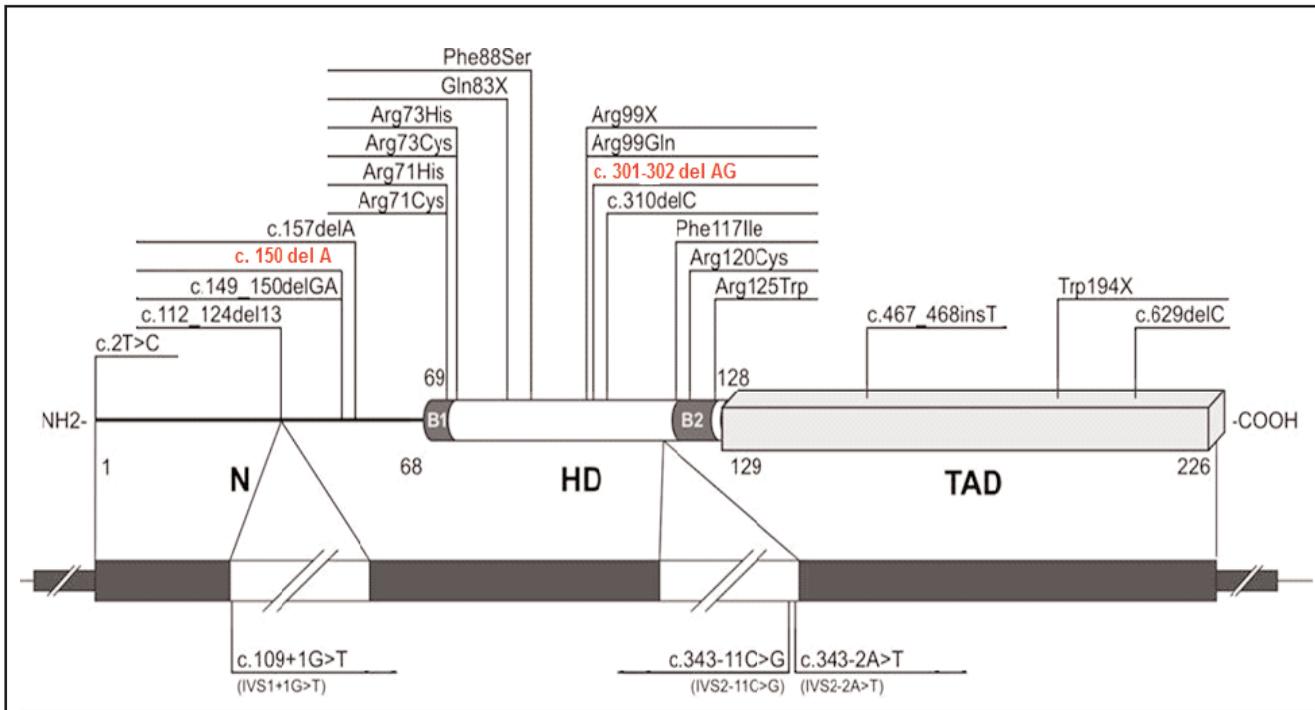
ме на ембрионалното развитие на хипофизата. Първоначалната му поява е открита в горзалната част на джоба на **Rathke** и се припокрива с експресията на *Hesx1*. Концентрацията му нараства, достига максимални нива до определен ген, след което намалява и става незабележимо ниска. Свързва се с множествен тропен дефицит (14). Може да активира таргетни гени чрез СООН-терминалния трансактивацио-

нен домен, докато активирането на N-терминалния и хомеодомена има репресорен ефект. Следователно, PROP-1 е както активатор, така и репресор на транскрипцията – той активира транскрипцията на PIT-1 и едновременно с това се явява репресор на транскрипцията на *HESX-1*. Генът у човека е локализиран в дългото рамо на 5q 35,3 (фиг. 3).



Фигура 3. Цитогенетична локализация **Figure 3.** Cytogenetic localisation

PROP-1 гените както при мишката, така и при човека са относително компактни, състоят се от 3 екзона, обхващащи дистанция от 3 kВ (фиг. 4).



Фигура 4. Схема на геномната организация и протеиновата структура на PROP1.

Екзонните мутации са означени над протеина, интронните под gena. HD-хемеодомен, TAD-трансактивационен домен (Pfaeffle&Klammt 2011)

Figure 4. Schematic overview of PROP1 genomic organization and protein structure.

Assignment of exonic mutations is shown above the protein; intronic mutations are displayed below the gene; HD-homeodomain, TAD- transactivation domain (Pfaeffle&Klammt 2011)

Кодират протеин от 223 аминокиселини. Съществува централен ДНК свързващ домен, с 3 α -хеликални региона, напомнящи чифтните домени при грозофила. Доменът за активиране на транскрипцията (TAD) е след чифтните домени. Съществува дивергентност на аминокиселинната последователност в аминотерминалния (NH) край на протеина, но в средата и карбокситерминалния (COOH) край е силно изразена консервираността на аминокиселините между версията при човека и мишката. PROP-1 се свързва като димер към промотерните елементи съдържащи палиндромната TAAT ATTA последователност, отделена от 2 или 3 bp разделители. Този типов елемент се разпознава от други чифтни хомеобокс протеини вкл. и от хипофизарния активиращ транскрипцията фактор HESX-1.

Ames (df) мишка притежава в естествено състояние мутация, при която серинът е заместен с пролин (S83P). Синтезира се мутантен протеин с осем пъти по-ниска способност за свързване с ДНК от т.н. wild type (див щам) (28). Хомозиготните индивиди са с тежък пропорционален нанизъм, хипотиреоидизъм и инфертилитет, аденохипофизата им е с намалени размери около 50% от тези на здравите и променена форма (13). Възрастните са с изявен дефицит на СТХ, ТСХ, Прл, резултат от изразената редукция на сомато-, лакто- и каудо-медуларните тиреотрофни клетъчни линии – притежават около 1% от нормалното съдържание на всяка една от тях. Допълнително, експресията на гонадотрофите е редуцирана-находка, корелираща с намалените нива на ЛХ и ФСХ в серума (13, 28, 31).

2. 2. Мутации при хора

Първите PROP-1 мутации при хора са съобщени през 1998 от Wu и сътр (33). Пациентите от четирите семейства са били с дефицит на СТХ, ТСХ, Прл, гонадотропини и не са отключили спонтанен пубертет. Идентифицирани са над 22 различни мутации, пръснати и в трите екзона на гена, с най-често засягане на екзон 2 (табл.1,

фиг. 4). Броя на пациентите с доказани мутации надхвърля 170. Мутации на PROP-1 са най-честата причина за множествен тропен дефицит и представляват около 50% от фамилно срещаните форми (7, 9, 11). Честотата им при спорадичните форми е по-ниска (32). Всички засегнати индивиди са с автозомно-рецесивно унаследяване. Повечето мутации засягат строго консервирания, свързващ се с ДНК хомеодомен. На нуклеотидно ниво е налице 91% идентичност между човека и мишката (10). В повечето случаи настъпва загуба на протеиновата функция, тъй-като е невъзможно свързването с ДНК и транскрипцията. При *in vitro* условия някои от мутациите са със запазана остатъчна активност (33,22,19). Най-честата мутация (50-72% от всички фамилни PROP-1 мутации (9, 7, 34)) открити в множество семейства, несвързани помежду си и от различни страни, представлява делеция на 2 бази сред 3 повтарящи се последователно тандем GA⁽²⁹⁶⁾-GAGAGAG⁽³⁰²⁾ в екзон 2. Тя предизвиква промяна в рамката на четене (frameshift) в кодон 101 и въвеждане на стоп кодон на позиция 109: често това се означава със S109X. Най-вероятно се касае за мутационен „hot spot“ в рамките на гена, а не за еднична обща мутация, т.н. founder mutation (7). Неотдавна Reynaud et al. (22) съобщиха за първата мутация наголу, след хомеодомена със заместване на триптофан от стопкодон на позиция 194 (W194X) в трансактивационния домен. Мутантния протеин е с 34% активност при сравнение с wild type PROP-1.

Таблица 1. Систематика на описаните до 2009г мутации в гена кодиращ P ROP-1
Table 1. Reported mutations in the PROP1 gene until 2009

Промяна на нуклеотида/ nucleotide change	Локализация/ localization	Вид мутация/ type of mutation	Ефект на ниво протеин/ effect on protein
c.2T>C	Exon 1	Missense (initiation codon)	No translation
c.109 + 1G>T	Intron 1	Splice site	Aberrant splicing
c.112_124del13	Exon 2	Frameshift	Premature truncation
c.149_150delAG	Exon 2	Frameshift	Premature truncation
c.150delA	Exon 2	Frameshift	Premature truncation
c.157delA	Exon 2	Frameshift	Premature truncation
c.211C>T	Exon2 (HD)	Missense	p.R71C
c.212G>A	Exon2 (HD)	Missense	p.R71H
c.217C>T	Exon 2 (HD)	Missense	p.R73C
c.218G>A	Exon 2 (HD)	Missense	p.R73H
c.247C>T	Exon 2 (HD)	Nonsense	p.Q83X
c.263T>C	Exon 2 (HD)	Missense	p.F88S
c.295C>T	Exon 2 (HD)	Nonsense	p.R99X
c.296G>A	Exon 2 (HD)	Missense	p.R99Q
c.296_297delGA c.301_302delAG	Exon 2 (HD)	Frameshift	Premature truncation
c.310delC	Exon 2	Frameshift	Premature truncation
c.343-11C>G	Intron 2	Splice site	Aberrant splicing (loss of exon 3)
c.343-2A>T	Intron 2	Splice site	Aberrant splicing
c.349T>A	Exon 3 (HD)	Missense	p.F117I
c.358C>T	Exon 3 (HD)	Missense	p.R120C
c.373C>T	Exon 3	Missense	p.R125W
c.467insT	Exon 3	Frameshift	Premature truncation
c.582G>A	Exon 3	Nonsense	p.W194X
c.629delC	Exon 3	Frameshift	Altered transactivation domain at codon 210 (23)

HD, Homeodomain.

2.2.3. Унаследяване и възможности за генетично консултиране

Автомно рецесивният тип на унаследяване е характерен при мутации в гена кодиращ PROP-1. Асоциирани с мутациите са дефицити на СТХ, ТСХ, ЛХ, ФСХ, пролактин, АКТХ.

2.2.4. Фенотипни характеристики – различна пенетрантност и вариабилна експресивност на гена

Времето за начална изява и тежестта на хормоналните нарушения е изключително вариабилно.

СТХ

При повечето пациенти в началото се изявява най-рано дефицита на СТХ чрез съответно изоставане в растежа. Съобщава се обаче и за незасегнат растеж в ранна детска възраст, при пациент, достигнал краен ръст в рамките на здравите, без да е получавал заместително лечение с растежен хормон (3).

ТСХ

Същото важи и за дефицита на ТСХ той е също много вариабилен. Понякога е пръв симптом, но изявата може да е и покъсно, с постепенно развитие (9,11,34,17), много след раждането.

АКТХ

Обичайно, през ранните фази от живота, секрецията на АКТХ и кортизол е в рамките на нормата. Постепенно се появява и кортизоловия дефицит. Характерна е засилващата се корелация между постепенното намаляване до отпадане на кортизоловата секреция и напредването на възрастта (17,5,21,25,6). Съществуват и изключения: съобщава се за пациенти на възраст 6-7 години с вторичен хипокортицизъм (6,2).

Гонадотропини

Въпреки незаменимата роля на PROP-1 за диференциацията на феталните гонадотрофи, при пациентите е налице екстрем-

но вариабилен спектър на гонадотропен дефицит. Възможна е както пълна липса на каквото и да е пубертетно развитие, така и спонтанно отключване, което често е забавено. Необходимостта от хормонална заместителна терапия поради постепенно настъпващ хипогонадотропен хипогонадизъм изисква щателно проследяване на всеки пациент с множествен тропен дефицит и/или доказана мутация на PROP-1 (9,11,34,21).

На табл. 2 е представена обобщена информацията относно най-честите симптоми свързани с възрастта.

2.2.5. Морфология на хипофизата

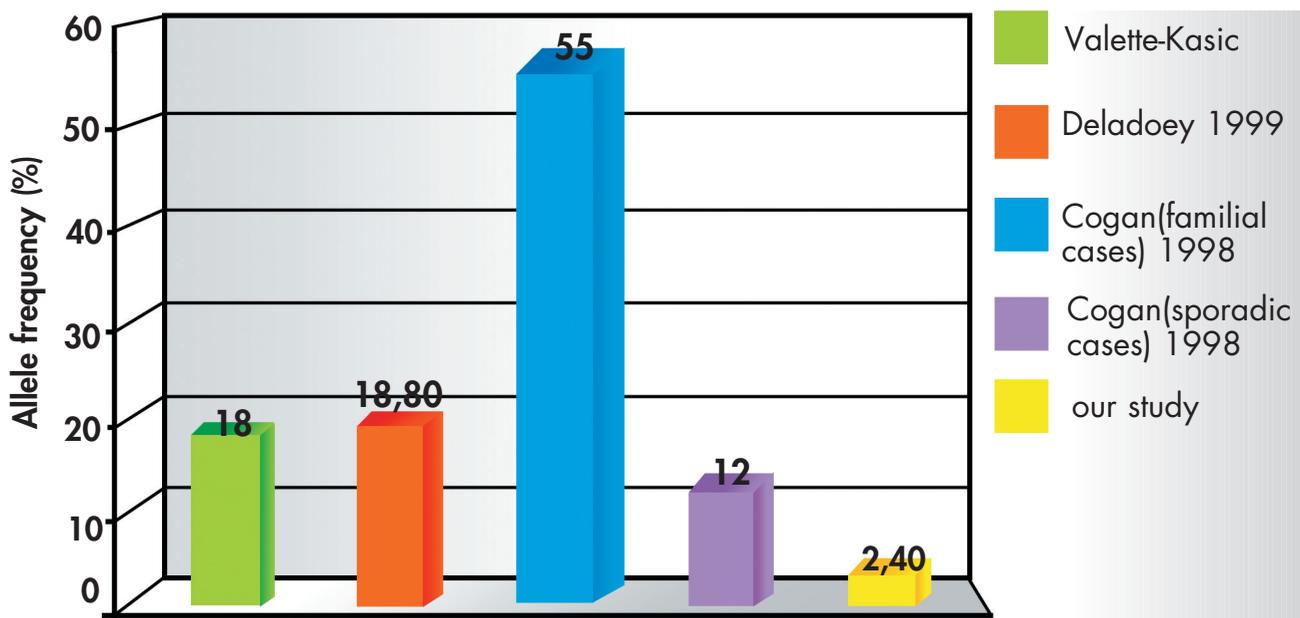
Подобно на хормоналните дефицити и тук картината е вариабилна: повечето пациенти с доказани мутации са с непрекъснат инфундибулум и еутопична неврохипофиза при изследването с ЯМР. Агенохипофизата е малка, хипопластична. Обаче, не са малко съобщенията в литературата за агенохипофиза с увеличени размери (33,17,12). При лонгитудиналното проследяване на размерите на агенохипофизата се открива като първи етап, в по-ранната възраст, увеличаване на размерите ѝ. Впоследствие, агенохипофизата претърпява инволюция. Резултат от регресията ѝ, е обективизираната хипоплазия при по-възрастните пациенти (25,6,2,12,35). Увеличените размери на хипофизата се дължат на заемаща пространството лезия между задния и предния лоб, най-вероятно произхождаща от интермедиерния лоб (35). Според Turton 2005 тази маса е способна да намалява и нараства преди окончателната инволюция. Подлежащия механизъм остава недобре проучен. Съществува едно съобщение за биопсия на „тумора“ с неспецифична хистология, наличие на аморфен материал без признаци на апоптоза и разпознаваеми клетъчни линии (20,8).

2.2.6. Молекулярно-генетичен анализ на популационно ниво

През последните пет години редица

Таблица 2. Клинична изява на хипопитуитаризъм в зависимост от възрастта (no Romero et al 2009, 26)
 Table 2. Clinical symptoms of hypopituitarism depending on age (after Romero et al. 2009, 26)

Възраст/ Age	Признаци/Symptoms
Новородено/кърмаче <i>Newborn/infant</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Хипогликемия/Hypoglycemia • Микропенис/Micropenis • Конюгирана хипербилирубинемия/Conjugated hyperbilirubinemia • Адrenalна криза /електролитни отклонения/Adrenal crisis/electrolyte abnormalities • Неврологични отклонения /вкл. Септо-оптична дисплазия, холопрозенцефалия/ Neurologic disturbances, incl. septo-optic dysplasia, holoprosencephaly • Дефекти на срединната линия /цепки/ midline defects • Невиреене/ Failure to thrive
Дете/юноша <i>Childhood/Adolescence</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Намалена скорост на растеж/нисък ръст /Decelerated growth velocity/growth failure • Забавен пубертет/липса на спонтанно отключване/ Delayed puberty/absent spontaneous pubertal development • Централно/трупкусно затлъстяване/ Central truncal obesity • Изпъкнало чело/Frontal bossing • Забавена дентиция/Delayed dentition • Умора/загуба на апетит/Fatigue, loss of appetite



Фигура 5. Алелната честота на 296-302 del AG PROP-1 мутация сред българските пациенти
 Figure 5. Allele frequency of 296-302 del AG PROP-1 mutation among Bulgarian children with CPHD

изследователи се насочват към щателно фенотипно характеризиране на пациентите с хипосоматотропизъм с оглед поставянето на молекулярно-генетична диагноза. Установяването на най-честите **мутации за гагена популация** би създавало предпоставки за много по-бърза, лесна и евтина молекулярно-генетична диагноза, с всички произтичащи от това положителни следствия за конкретните пациенти и съответната здравна система. Подобни са проучванията на J. Lebl et al. 2005, R. Reynaud 2006 (16, 24). Особено подходящо е въвеждането на подобен скрининг в страни с централизирано снабдяване с рекомбинантен растежен хормон.

Ние през 2001/2002 година скринирахме 43 български деца с доказан хипосоматотропизъм и множествен тропен дефицит за 296-301 del AG мутацията, съобщавана като най-честа дотогова. Установихме, че алелната ѝ честота е относително ниска (2,4%), тя бе налице само в съчетание с друга хетерозиготна мутация – 150 del A, която бе и с по-висока алелна честота (фиг. 5) (29). За Чехия (Централна Европа, европеидна раса), мутациите в гена кодиращ PROP-1 са най-честата причина за множествен тропен дефицит, като 97% от мутациите се падат само на две мутации. Поради това се препоръчва молекулярно-генетичното тестване да стане рутинна практика (16). Така, хога на заболяването става по-предсказуем, изключва се възможността от допускане на грешки във връзка с динамично променящата се находка от ЯМР.

Установяването на гаген генотип може да насочва клинициста в диагностично-лечебния алгоритъм на тези пациенти, нуждаещи се от хормоно-заместителна терапия до края на живота си. Пациент с доказана PROP-1 мутация и увеличена аенохипофиза може да е с повишен риск от нарушения в зрението. В същото време съобщенията в литературата доказват спонтанната инволюция на аенохипофизата. Внимателното наблюдение и съот-

ветното познание предпазват такива пациенти от ненужни инвазивни процедури. Пациенти с множествен тропен дефицит и доказана POU-1 (PIT1) мутация няма да развият други тропни дефицити, т.е. излишно е да се мониторира по отношение на гонадотропна и кортикотропна функция. Установяването на вида на мутацията разрешава и генетично консултиране и ранна диагноза, особено важно при аутозомно-доминантните форми на множествен тропен дефицит дължащи се на POU-1.

Заклучение

Не могат да бъдат установени ясни корелации генотип-фенотип, тъй-като фенотипът е изключително вариабилен (15). Има съобщения за фенотипни различия при сиблинги с една и съща мутация (11). Постепенно настъпващите хормонални дефицити подсказват прогресивно затихване на аенохипофизарната функция и задължават да се мониторира отделните оси с оглед на необходимостта от терапия. Налице са както аспекти за практиката, така и за научно-изследователската дейност (Mody, Brown and Parks 2002, 18), върху които бихме искали да фокусираме вниманието на ендокринолозите.

АСПЕКТИ ЗА ПРАКТИКАТА:

Съмнение за възможна мутация в гена кодиращ PROP-1

- При кръвнородствен брак или засягане на няколко сиблинги
- Особено забележимо изоставане в растежа след 2 годишна възраст
- Тенденция, СТХ дефицитът да преходжа ТСХ дефицита; с напредване на възрастта се оформя абсолютния дефицит и на двете клетъчни линии
- Спонтанен пубертет не изключва PROP-1!
- Частичен АКТХ дефицит може да се появи като късен ефект
- Възможна е поява на увеличаване

размера на хипофизата: save краниофарингеом или киста на гжоба на Rathke

АСПЕКТИ ЗА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ:

- Определяне честотата на различните PROP-1 мутации в отделните популации
- Причини за преобладаването на 150delA и 301,302del AG в определени популации
- Сравняване на фенотипа с генотипа за разкриване на цялостния спектър на заболяването, причинен от мутации с пълна и частична загуба на активност
- Дефиниране на механизмите отговорни за прогресивното угасване на функцията на аденохипофизарните клетъчни линии
- Определяне и разкриване на механизмите лежащи в основата на увеличаването на хипофизата, последвано от дегенерация на хипофизарната маса
- Идентифициране на взаимодействията гени, които повлияват:
 - o времето за поява
 - o степента на съответния хормонален дефицит
 - o увеличаването на хипофизата

В България е работено упорито и продължават усилията за оптимална фенотипна и генотипна характеристика на пациентите с множествен тропен дефицит. През 1998/99 в Университетската Детска Болница София (СБАЛДБ) е разширена значително функционалната диагностика с въвеждането на СТХ стимулационните тестове с аргинин-хидрохлорид и глюкагон, през 2002 съответно IGF1&BP3 (ELISA), ЯМР (ВВМА) и мутационния скрининг за PROP-1, exon 2. Основен мотор на този продължителен процес е колективът на сектор „Скрининг“ в сътрудничество с клиниката по ендокринология на СБАЛДБ, Националната генетична лаборатория СБАЛАГ „МД“, а от 2011 УСБАЛЕ – София участва в лечението с рекомбинантен растежен хормон на пациентите, на-

вършили 18 години. Предстои разширяване на групата пациенти, промяна на критериите за включване и на стратегията при мутационния скрининг. Усилията се налагат, тъй-като всички вродени форми на хипосоматотропизъм са редки болести, налице е ефикасно лечение с рекомбинантен растежен хормон. Това изисква диагностика се поставя възможно най-рано, а лечението да се мониторира ефективно с оглед обезпечаване на продължителност и качество на живот подобно на здравите индивиди.

Трябва да се подчертае, че значителна част от възможните генетични причини за хипопитуитаризъм остават все още неясни. Идентификацията и характеризирането на нови гени заедно с техните партньори за взаимодействие ще допринесе съществено за разбиране на механизмите, лежащи в основата на развитието и адекватното функциониране на хипоталамо-хипофизарната единица.

Грант МУ София № 57/2011 PROP1 мутации сред български пациенти с хипосоматотропизъм. Корелации генотип-фенотип.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Пенева, Л. Хипосоматотропизъм в детската и юношеска възраст. *Докторска дисертация*, София, 1984
2. Agarwal, G., V. Bhatia, S. Cook et al. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel PROP-1 deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 4556-4561.
3. Arroyo, A., F. Pernasetti, V. V. Vasilijev et al. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP-1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. *Clinical Endocrinology* 2002, 57, 283-291.
4. Ascoli, P., F. Cavagnini. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006, 9, 335-342 (PubMed: 17077946)
5. Asteria, C., J.H. Oliveira, J. Abuchan et al. Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of PROP-1 gene. *European J Endocrinology* 2000, 143, 347-352.
6. Bottner, A., E. Keller, J. Kratzsch et al. PROP-1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 5256-5265.
7. Cogan, J.D., W. Wu, J.A. Phillips et al. The PROP-1 2 base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 3346-3349.
8. Cushman, L. J., D. E. Watkins-Chow, M. L. Brinkmeier et al. Persistent Prop-1 expression delays gonadotrope differentiation and enhances pituitary tumor susceptibility. *Human Molecular Genetics* 2001, 10, 1141-1153.
9. Deladoey, J., C. Flück, A. Buyukgebiz et al. „Hot spot“ in the PROP-1 gene responsible for combined pituitary deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 1645-1650.
10. Duquesnoy, P., A. Roy, F. Dastot et al. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Letters*, 1998, 437, 216-220.
11. Fluck, C., J. Deladoey, K. Rutishauser et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-Cys at codon 120 (R120C). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 3727-3734.
12. Fofanova, O., N. Takamura, E. Kinoshita et al. MR imaging of the pituitary gland in children and young adults with congenital combined pituitary hormone deficiency associated with PROP-1 mutations. *American J Roentgenology* 2000, 174, 555-559.
13. Gage, P.J., M. L. Roller, T.L. Saunders et al. Anterior pituitary cells defective in the cell-autonomous factor, *df*, undergo cell lineage specification but not expansion. *Development*, 1996, 122, 151-160.
14. Kelberman, D., M.T. Dattani. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res* 2007, 68, 138-144.
15. Kelberman, D., M.T. Dattani. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the aetiology. *European J Endocrinol* 2007, 157, S3-S14.
16. Lebl, J., J. Vosahlo, R. W. Pfaeffle et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP-1 gene defects. *European J Endocrinology* 2005, 153, 389-396.
17. Mendonca, B. B., M. G. Osorio, A. C. Latronico et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301G302 in the PROP-1 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 942-945.
18. Mody, S., M.R. Brown, J.S. Parks. The spectrum of hypopituitarism caused by PROP-1 mutations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 16, 2002, 3, 421-431.
19. Osorio, M.G., P. Kopp, S. Marui et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 2779-2785.
20. Parks, J.S., M. R. Brown, L. Baumbach et al. Natural history and molecular mechanisms of hypopituitarism with large sella turcica. Presented at the American Endocrine Society Meeting, New Orleans, June 24-27, abstract no P3-409, p 470, 1998.
21. Pernasetti, F. S.P. Toledo, V.V. Vasilyev et al. Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the *PROP-1* gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 390-397.
22. Reynaud, R., M. Chadli-Chaieb, S. Vallette-Kasic et al. A familial form of congenital hypopituitarism due to PROP 1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 5779-5786.
23. Reynaud, R., A. Barlier, S. Vallette-Kasic et al. An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP-1 gene mutant truncated in the transactivation domain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 4880-4887.
24. Reynaud, R., M. Guyedain, A. Savery et al. Genetic Screening of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Experience in 195 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3329-3336.

25. **Riepe, F. G., C. J. Bartsch, O. Blankenstein et al.** Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP-1 mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4353-4357.
26. **C.J., S. Nesi-Franca, S. Radovick.** The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 2009, 20, 10, 506-516.
27. **K. M., M. G. Rosenfeld.** Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 2002, 295, 2231-2235.
28. **Somson, M.W., W.Wu, J.S. Dasen et al.** Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature*, 1996, 384, 327-333.
29. **Stoeva, I., G. Dineva, A. Savov, K. Kazakova, E. Stefanova, L. Peneva.** First results of the PROP-1 mutational screening in Bulgarian patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res.*, 58, 2003, Suppl 2, p.170.
30. **Takuma, N., H. Z. Sheng, Y. Furuta et al.** Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalons. *Development* 1998, 125/23 4840.
31. **Tang, K., A. Bartke, C.S. Gardiner et al.** Gonadotropin secretion, synthesis, and gene expression in human growth hormone transgenic mice and in Ames dwarf mice. *Endocrinology* 1993, 132, 2518-2524.
32. **Turton, J.P.G., A. Mehta, J. Raza et al.** Mutations within the transcription factor PROP-1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clinical Endocrinology* 2005, 63, 10-18.
33. **Wu, W., J.D. Cogan, R. W. Pfaeffle et al.** Mutations in PROP-1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genetics* 1998, 18, 147-149.
34. **Vallette-Kasic, S., A. Barlier, C. Teinturier et al.** PROP-1 gene screening in patients with multiple hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4529-4535.
35. **Voutetakis, A., M. Argyropoulou, A. Sertedaki et al.** Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop-1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 2200-2206.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Ива Стоева, Ани Аројо
Университетска ЦБАЛДБ София, сектор
„Скрининг и функционална ендокринна диагностика“, МУ – София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Iva Stoeva, Ani Aroyo
University Pediatric Hospital, Sector „Screening and Functional Endocrine Diagnostic“, Medical University – Sofia

X Национален конгрес по ендокринология

11-14 април 2013 година, Новотел Пловдив

Ръководството на Българско дружество по ендокринология
ще организира X Национален конгрес по ендокринология
11-14 април 2013 година в Новотел-Пловдив

Очакваме известни гост-лектори от САЩ – Prof. Ralf DeFronzo,
Австралия – Prof. Ego Seeman, Италия – Prof. Rosella Elisei.

Научната програма ще включва теми от всички области на ендокринологията.
Ще се представят и обсъдят последните Препоръки от различни области на
ендокринологията.

Краен срок за резюмета: 20. 02. 2013 г.

Такса правоучастие в Конгреса:

За членове на БДЕ, регистрирани със съответен талон от списание
Ендокринология 2004, IX, 2, 47

- регистрация по банков път до 31. 03. 2013 – 30,00 лева
- регистрация на място – 45,00 лева
- за членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

за не-членове на БДЕ

- регистрация по банков път до 31. 03. 2013 – 250,00 лева
- регистрация на място – 350,00 лева

Членски внос за БДЕ за 2013 г. – 50,00 лева за специалист (25,00 лв.
за специализанти, докторанти)

- членове на БДЕ над 70 годишна възраст са освободени от такса правоучастие

Банков превод: за Българско дружество по ендокринология БУЛБАНК – клон
Централен, София 1000, пл. Света Неделя 7, Банков код/BIC: UNCRBGSF
IBAN: BG06UNCR 7630 1076 2549 99

Прежежда: име и ЕГН на участника, Е / ДКЦ..
За справки: www.endo-bg.com

11-14 април 2013 година в Новотел-Пловдив

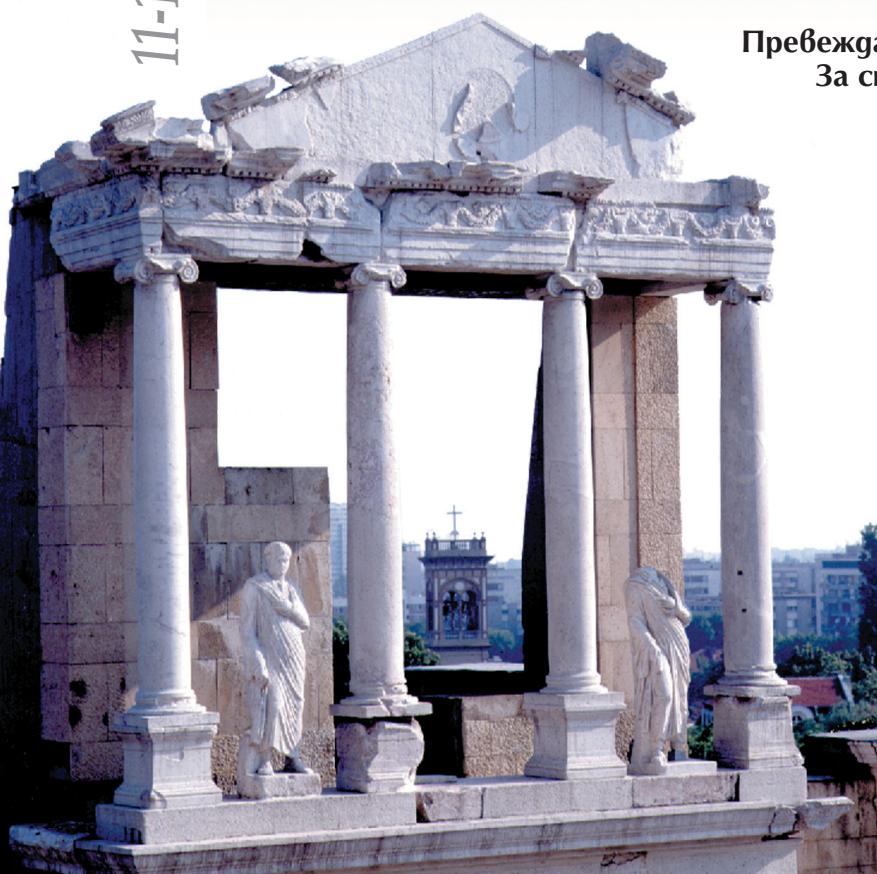


www.endo-bg.com

Българско дружество
по ендокринология

X Национален
конгрес по
ендокринология

11-14 април 2013



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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист с 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). This requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S. I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

Illustrations

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

References

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

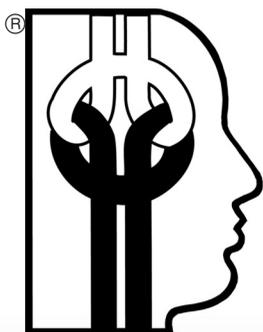
Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

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

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

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

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