

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев, М. Боянов, Т. Хагжиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов, В. Цанева

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

А. Булатов (Москва), Г. Ердоган (Анкара), А. Изигори (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 (Будапеща)

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 (Thessaloniki), P. Lauberg (Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Munster), S. Refetoff (Chicago), M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVIII, книжка 4, 2013

Съдържание

Оригинални статии

М. Янева, С. Въндева, А. Еленкова, Е. Начев, Д. Чаръкчиев, М. Андреева, Г. Кирилов, К. Христозов, М. Орбецова, З. Каменов, Ж. Геренова, Ив. Цинликов, М. Маринов, Т. Сечанов, Г. Ганчев, С. Захариева

Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България 164

Анна-Мария Борисова, Александър Шинков, Йордан Влахов, Лилия Даковска, Тодор Тодоров

Сравнение между нивата на гликиран хемоглобин при лица със захарен диабет и предиабет 170

Ивайла Узунова, Георги Кирилов, Сабина Захариева, Александър Шинков, Анна-Мария Борисова

Честота и характеристики на метаболитния синдром при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон – сравнително проучване 178

Анна-Мария Борисова, Александър Шинков, Йордан Влахов, Лилия Даковска, Тодор Тодоров

Честота и роля на рисковите фактори за изява на диабет и предиабет в българска популация ...188

Обзори

Теодора Ханджиева-Дърленска, Калоян Таков

Нови насоки във фармакотерапията на затлъстяването 196

Лъчезар Б. Лозанов

Оценка на сърдечно-съдовия риск на DPP-4 инхибиторите при пациенти със захарен диабет - тип 2 202

Хроника 209

Указания за авторите 212

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 XVIII, number 4, 2013

Contents**Originale articles**

M. Yaneva, S. Vandeva, A. Elenkova, E. Nachev, D. Charakciev, M. Andreeva, G. Krilov, K. Hristozov, M. Orbetsova, Z. Kamenov, J. Gerenova, I. Tsinlikov, M. Marinov, T. Sechanov, G. Ganchev, S. Zacharieva

Incidence and prevalence of Cushing's Syndrome in Bulgaria 164

Anna-Maria Borissova, Alexander Shinkov, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska, Todor Todorov

Comparisson Between the Level of HbA_{1c} in Subjects with Diabetes and Prediabetes 170

Ivayla Uzunova, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva, Alexander Shinkov, Anna-Maria Borissova

Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency – a Comparative Study 178

Anna-Maria Borissova, Alexander Shinkov, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska, Todor Todorov

Prevalence and Role of Risk Factors on Onset of Diabetes and Prediabetes in Bulgarian Population 188

Reviews

Teodora Handjieva-Darlenska, Kaloyan Takov

New Perspectives in the Drug Treatment of Obesity 196

Lachezar B. Lozanov

Evaluation of the Cardio-Vascular Risk of DPP-4 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus-Type 2 202

Chronicle 209

Instructions to Authors 212

**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)**

Заболееаемост и болестност от синдром на Кушинг в България

М. Янева¹, С. Въндева¹, А. Еленкова¹, Е. Начев¹, Д. Чаръкчиев¹, М. Андreeва¹, Г. Кирилов¹, К. Христозов², М. Орбецова³, З. Каменов⁴, Ж. Геренова⁵, Ив. Цинликов⁶, М. Маринов⁷, Т. Сечанов¹, Г. Ганчев¹, С. Захариева¹

¹ УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология (КЦЕГ), Медицински Университет, София; ² Университетска болница „Св. Марина“, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Варна; ³ УМБАЛ „Св. Георги“, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив; ⁴ Университетска болница „Александровска“, Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, Медицински Университет, София; ⁵ УМБАЛ „Стара Загора“, Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория - отделение по ендокринология, Медицински Университет, Стара Загора; ⁶ УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Медицински Университет, Плевен; ⁷ УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по Неврохирургия, МУ, София

Incidence and prevalence of Cushing's Syndrome in Bulgaria

M. Yaneva¹, S. Vandeva¹, A. Elenkova¹, E. Nachev¹, D. Charakciev¹, M. Andreeva¹, G. Krilov¹, K. Hristozov², M. Orbetsova³, Z. Kamenov⁴, J. Gerenova⁵, I. Tsinlikov⁶, M. Marinov⁷, T. Sechanov¹, G. Ganchev¹, S. Zacharieva¹

¹ USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology (CCEG), Medical University, Sofia; ² University Hospital „St. Marina“, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Varna; ³ University Hospital „St. George“, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv; ⁴ University Hospital „Aleksandrovska“, Clinic of Endocrinology, Medical University, Sofia; ⁵ University Hospital „Stara Zagora“, Department of Endocrinology, Medical University, Stara Zagora; ⁶ UMHAT „Dr. G. Stranski“ Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Pleven; ⁷ University Hospital „St. Ivan Rilski“ – Sofia, Department of Neurosurgery, Medical University, Sofia

Резюме

Увод: Епидемиологичните проучвания върху синдрома на Кушинг (СК) са малко на брой, базират се на ограничен брой случаи и повечето от тях не са актуални.

Целта на настоящото проучване бе да се анализира заболеваемостта и болестността от СК в България, както и да се представят основни демографски характеристики на пациентите с това заболяване.

Abstract

Introduction: Epidemiological studies on Cushing's syndrome (CS) are rare, based on a limited number of cases and most of them are out of date.

The aim of the present study was to analyze the incidence and the prevalence of CS in Bulgaria and to present the basic demographic characteristics of the patients with this disease.

Пациенти и методи: Това бе ретроспективно проучване, включващо общо 633 пациенти с доказан СК, лекувани в основните ендокринологични клиники в страната (София, Варна, Пловдив, Стара Загора и Плевен).

Резултати: От общо 633 пациента, 86% (544) са били лекувани в КЦЕГ – София, 8,7% (55) – в УБ „Св. Марина“ – Варна, 4% (26) – в УМБАЛ „Александровска“ – София, 1,3 % (8) – в УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, в УМБАЛ „Стара Загора“ са били лекувани 3 пациенти със СК, като те са пролежали и в КЦЕГ (2) и в Пловдив (1), в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен са лекувани 4 болни, като всички са лекувани и в КЦЕГ.

Разпределение по етиология: АКТХ-зависима форма на СК: 69,2% (болест на Кушинг: 66,3%, ектопична секреция на АКТХ: 2,9%); АКТХ-независима форма на СК: 30,8% (аденоми: 21,5%, карциноми: 7,2%, АКТХ-независима микро и макронодуларна хиперплазия: 2,3%). Средната възраст при диагностициране на заболяването бе 38 ± 13 г. Съотношението жени: мъже бе 5:1 (жени 84 %, мъже 16%). Средната заболеваемост бе 1,6 млн/година или 14 нови случая на година. Болестността за 2010 год. бе оценена на 32,6/млн жители.

Изводи: В това първото по рода си мащабно клинично проучване, обхващащо всички университетски клиники в страната, се установи заболеваемост от СК от 1,6 млн/година и болестност за 2010 год. от 32,6/млн жители.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Синдром на Кушинг, заболеваемост, болестност

Увод

Синдромът на Кушинг (СК) е клинично състояние, което е резултат на продължителна повишена секреция на кортизол. То се характеризира със загуба на нормалния механизъм на обратна връзка на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и на нормалния денонощен ритъм на корти-

Patients and methods: This was a retrospective study, including 633 patients with proven CS, treated in the main endocrinological clinics in the country (Sofia, Varna, Plovdiv, Stara Zagora, Pleven).

Results: From a total of 633 patients, 86% (544) have been treated in the CCEG – Sofia, 8,7% (55) – in the UH „St. Marina“ – Varna, 4% (26) – in the UH „Aleksandrovska“ – Sofia, 1,3 % (8) – in the UH „St. George“ – Plovdiv, in the UH „Stara Zagora“ have been treated 3 patients with CS, 2 of them have been hospitalized in the CCEG and 1 – in Plovdiv, in the UH „Dr. G. Stranski“, Pleven have been treated 4 patients, all of them have been followed afterwards in the CCEG.

Etiology: ACTH-dependant CS: 69,2% (Cushing’s disease: 66,3%, ectopic ACTH secretion: 2,9%); ACTH-independent CS: 30,8% (adenomas: 21,5%, carcinomas: 7,2%, ACTH – independent micro and macronodular hyperplasia: 2,3%). Mean age at diagnosis was 38 ± 13 y. Female: male ratio was 5:1 (women 84%, men 16%). The mean incidence of CS was 1,6 mln/year or 14 new cases per year. The prevalence of CS for 2010 was estimated at 32,6/mln inhabitants.

Conclusions: In this first of its kind large clinical study, involving all the university clinics in the country, was estimated the incidence (1,6 mln/year) and the prevalence (32,6/mln inhabitants) of CS.

KEY WORDS: Cushing’s syndrome, incidence, prevalence

золовата секреция. Най-честата форма на СК е ятрогенната, свързана с широката употреба на кортикостероиди в клиничната практика. Данни за разпространението на ятрогенния СК няма поради определената специфика на тази форма. За разлика от ятрогенния, ендогенният СК е много рядка патология със заболеваемост според

различните изследователски екипи между 1,4-2,7/млн/година (2,3,6,7,9). Проучванията върху епидемиологията на СК са малко на брой, базират се на ограничен брой случаи (произтичащо от редкостта на заболяването) и не са актуални (повечето са от 90-те години на миналия век).

Целта на настоящото проучване бе да се анализира заболеваемостта и болестността от СК в България, както и да се представят основни демографски характеристики на пациентите със СК.

Пациенти и методи

Пациенти и методи

Проучването обхваща общо 633 пациенти с доказан СК, лекувани основно (86%) в Клиничния център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София в периода от създаването на клиниката до 2010 г. В допълнение бяха включени и университетските ендокринологични клиники от страната (УМБАЛ „Александровска“ – София, Варна, Пловдив, Стара Загора и Плевен). Тъй като това бе ретроспективно проучване, не беше необходимо одобрение от местната етична комисия. Диагнозата СК е била поставяна на базата на актуалните препоръки за диагностика на заболяването, които са се променяли в хода на годините. Диференциалната диагноза се е основавала на базисни и динамични тестове, отново различни в хода на годините. Използвани са следните визуализиращи методи: профилни рентгенографи на села турцика (при пациентите, лекувани в по-ранния период на проучването), СТ или MRI на хипофиза и надбъбреци, рентгенография на бял дроб, СТ на бял дроб, сцинтиграфия с ^{131}I -октреоскен. За целта на проучването бе изработена единна база данни на пациентите със СК (методологията на изработването е описана подробно в сп. Ендокринология, 2010, том XV, 3, 142-150(1). Данните за смъртността бяха получавани от историите на заболяване на пациентите, протоколите от аутопсия (при смъртен случай по време на болничния престой) и на база на данни от Единната система за

гражданска регистрация и административно обслужване на населението (ЕСГРАО) към дата 01. 01. 2011 г (при наличен ЕГН в историята на заболяването).

Заболеваемостта бе изчислена като брой нови случаи на СК, които са регистрирани за една година $\times 1000$ /брой на лица в популацията за тази година. Заболеваемостта бе изчислена за всяка отделна година на проучването, но за яснота са представени усреднените данни по декади (десетилетия) и общо за изследвания период от време. Болестността бе изчислена като общ брой на живите болни от СК (нови + стари случаи) за година/средногодишен брой на населението за същия период.

Резултати

Клинични характеристики

В проучването бяха обхванати общо 633 пациента, от тях 544 са били лекувани в КЦЕГ – София (86%), 63 – в УБ „Св. Марина“ – Варна, като 8 от тях са пролежали и в КЦЕГ, а 55(8,7% от общия брой обхванати пациенти) са били лекувани само във Варна; 38 са болните от УМБАЛ „Александровска“ – София, като 26 (4%) от тях са лекувани само в тази болница. В УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив са били лекувани 11 пациента, като 8 (1,3%) са лекувани само там. В УМБАЛ „Стара Загора“, са били лекувани 3 пациенти със СК, като те са пролежали и в КЦЕГ (2) и Пловдив (1), в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен са лекувани 4 болни, като всички са били хоспитализирани и в КЦЕГ.

Разпределение по етиология:

АКТХ – зависима форма на СК 69,2%

- болест на Кушинг (БК): 66,3%
- ектопична секреция на АКТХ: 2,9%

АКТХ – независима форма на СК 30,8%

- аденоми: 21,5%
- карциноми: 7,2%
- АКТХ-независима микро и макронодуларна хиперплазия: 2,3%.

Средната възраст (\pm SD) при диагностициране на заболяването бе 38 ± 13 г. (за БК: 37 ± 12 г., при ектопичен СК: 40 ± 16 г., при

АКТХ – независимите форми на СК: 42 ± 14 г.). Съотношението жени: мъже в изследваната група бе 5:1 (жени 84%, мъже 16%). Полово разпределение по етиология: АКТХ – независими форми: БК: жени 81,6%, мъже 18,4%; ектопичен СК: жени 50%, мъже 50%; АКТХ-независими форми: жени 88%, мъже 12% (аденоми: жени 90,5%, мъже 9,5%, карциноми: жени 85,7%, мъже 14,3%, АКТХ – независими хиперплазии: жени 72,7%, мъже 27,3%.

Заболеваемост и болестност

Средната заболеваемост на базата на всички преминали 633 пациента със СК бе **1,6 млн/година или 14 нови случая на година**. Средната заболеваемост, изчислена на базата на пациентите само от КЦЕГ (544) бе 1,36/млн/година или 12 новодиагностицирани болни на година. Заболеваемостта по декади бе както следва: 1965-1970: 1,16 млн/год, 1971-1980: 1,33 млн/год; 1981-1990: 1,72 млн/год; 1991-2000: 1,98 млн/год; 2001-2010: 1,93 млн/год (фигура 1). На база на 389 пациента с ЕГН към 01. 01. 2011 година 246 (63%) бяха живи, съответно 143 (37%) починали. Така **болестността** за 2010 год. бе оценена на **32,6 на милион жители**.

Обсъждане

Настоящото проучване представя данни за заболеваемостта и болестността от СК за България във втората половина

на 20 век и първото десетилетие на 21 век. Обхванати са всички университетски клиники в България – болничните заведения, в които се лекуват пациентите с това рядко заболяване. Проучването не обхваща детския контингент, затова данните за цялата популация е възможно да са малко по-големи. Евентуален пропуск на случаи е възможно да има и сред пациентите с надбъбречни карциноми, които са били насочвани направо за оперативно или консервативно лечение към онкологичните центрове. Анализът на настоящите данни показва заболеваемост от СК от 1,6 млн/година за страната. Сравнителни проучвания в световен мащаб сочат заболеваемост от 0,7 до 2,4 млн/година (2,3,6,7,9). Най-ниска заболеваемост от СК се съобщава в проучването на Ambrosi и сътр. в район на северна Италия: 0,7/млн/год (2). В друг съседен от географска гледна точка район – провинция на Испания, Etxabe и Vasquez докладват заболеваемост от 2,4 млн/година (7). Проучването се базира на 49 случая и обхваща само пациенти с болест на Кушинг. Най-новите, актуални проучвания върху болестност и смъртност при СК са на Clayton и сътр. и Volland и сътр. (6,3). Те съобщават за заболеваемост от 1,5 млн/год до 1,8 млн/год. В проучването на Clayton са включени само пациенти с болест на Кушинг, а това на Volland

Фигура 1. Заболеваемост от синдром на Кушинг по години

Figure 1. Incidence of Cushing's syndrome over the years



и сътр. обхваща болни със СК с различна етиология, но са изключени тези с надбъбречни карциноми. И в двата случая, заболяемостта от СК е преизчислена на базата на схващането, че 80% от случаите със СК са АКТХ-зависими форми. Единственото проучване, основаващо се на национален регистър на пациентите със СК остава това на Lindholm и сътр. (9). В него се съобщава за заболяемост от 2,5 млн/година. Сравнение на резултатите от различните проучвания следва да се правят с особено внимание поради фактът, че критериите за диагноза се различават в отделните проучвания (наличие на аеном на хипофизата (при диагностицирането на болестта на Кушинг) и/или наличие на постоперативен хипокортицизъм или еукортицизъм), в този смисъл данните не са напълно съпоставими.

Възможно е заболяемостта да е подценявана, защото според данни на Catargi и сътр. 2-5% от пациентите със ЗД тип 2 с лош гликемичен контрол са със СК (5). Последни проучвания, обаче, не потвърждават първоначалните схващания за повишена откриваемост на пациенти със СК сред диабетичите тип 2 с лош гликемичен контрол (12).

Сравнителен анализ на заболяемостта по декади, показва че тя постепенно се покачва през годините (фигура 1). Остава отворен въпросът дали това увеличение е реално или се дължи на усъвършенстване на диагностичните методи, подобряване на познанието на лекарите за това заболяване, по-добрата информираност на самите болни и т. н.

В нашето проучване разпределението на пациентите със СК по подформи следва в общи линии съобщаваните досега данни с някои особености. Нашите резултати сочат честота на болестта на Кушинг от 69% (според световни данни до 80%). Помалка е честотата от съобщената в световната литература на ектопичната секреция на АКТХ синдрома (2,9% в настоящото проучване спрямо 7-10% от други източници (10)). Тези разлики отдаваме на ограничените диагностични възможности, с

които разполагаме (в България не се прилага катетаризацията на синус петрозус инфериор, златният стандарт при диференцирането на АКТХ-зависимите форми на СК), както и на потенциални популяционни различия. По отношение на разпространението на надбъбречните форми- нашето проучване сочи съотношение на кортизол-секретиращите надбъбречни аеноми: карциноми 3:1, за разлика от по-рано съобщаваните в световната литература данни за съотношение от приблизително 1:1 (8). Но в единственото проучване, базирано на национален регистър на пациентите със СК в Дания на Lindholm и сътр., се съобщават сходни с нашите резултати: 37 аенома: 11 карцинома (3,4:1) (9). Подобни са резултатите и на Boscaro и Arnali, основаващи се на проучване на голяма кохорта пациенти (423) – съотношение аеноми: карциноми е 3:1(4). Широкото навлизане на визуализиращите методи на изследване в последните години (ехографско, компютър-томографско и ядрено-магнитно резонансно изследване) увеличава диагностицирането на надбъбречните аеноми. Това, съчетано с въвеждането на подобрени диагностични методи с висока чувствителност и специфичност, увеличава честотата на диагностициране на надбъбречните аеноми-секретиращи кортизол, особено на субклиничните форми.

Данните от настоящето проучване потвърждават резултатите, съобщени и от други автори, че СК е заболяване на жените в активна възраст (разпределението по пол 5:1; средна възраст при диагностициране на болестта 38 г) (11).

За разлика от данните за заболяемостта от СК, които са малко на брой, то данните относно болестността са изключително редки. Т. напр. Etchabe и Vasquez съобщават за болестност от болест на Кушинг към края на 1992 от 39,1/млн/население (7). Настоящото клинично проучване, макар и включващо значима бройка пациенти, има своите ограничения. Възможно е да са пропуснати някои случаи, директно насочвани към хирургични клиники или он-

кологични центрове. Една част от болните (лекувани в по-ранните години преди въвеждането на ЕГН) са без ЕГН, съответно данните за болестността са изчислени само на базата на пациентите, информация, за които можахме да получим чрез ЕС-ГРАО, тоест тя вероятно е малко по-висока от съобщената.

В обобщение, макар и с редица ограничения, това е първото по рода си мащабно клинично проучване, обхващащо всички университетски клиници в страната. На базата на 633 пациента с доказан СК, лекувани в тях, се установи заболяемост за страната от 1,6 млн/година и болестност за 2010 год. от 32,6/млн жители. Необходимо е продължаване на усилията по поддържане и актуализиране на базата данни за пациентите със синдром на Кушинг, което ще позволи по-доброто познаване и характеризиране на това заболяване.

Настоящото проучване е финансирано по фонд „Научни изследвания“ на МОН с договор № ДОО2-356/31.12.2008 и тема на проекта: „Съвременен подход за диагностициране и определяне на честотата и генотипно-фенотипните корелации при хипофизните и надбъбречни тумори в България“.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Въндева С, М. Андреева, М. Орбецова, Д. Чаръкчиев, Г. Кирилов, А. Еленкова, И. Атанасова, Е. Начев, М. Янева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Маринов, К. Калинов, К. Христов, З. Каменов, Ж. Геренова, И. Цинликов, С. Захариева.** Акромегалията в България – епидемиологична характеристика чрез национална база данни. *Ендокринология*, XV, 2010, 3, 142-150.

2. **Ambrosi B, Faglia G,** Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region. Epidemiology of pituitary tumors. In: **Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini, P, Spada A, eds.** Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research, Amsterdam: *Excerpta Medica*, 5,1991, 159-168.

3. **Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ.** Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75, 2011, 436-442.

4. **Boscaro M, Arnaldi G.** Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2009, 3121-3131.

5. **Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A.** Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 5808-5813.

6. **Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW.** Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 2011, 632-642.

7. **Etzabe J, Vazquez J A.** Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40, 1994, 479-484.

8. **Huff TA.** Clinical syndromes related to disorders of adrenocorticotrophic hormone. In: Allen MB, Mahesh VB, eds *The pituitary*. New York, San Francisco, London: *Academic Press*; 1977, 153-167.

9. **Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J.** Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2001, 117-123.

10. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK.** Cushing's syndrome. *Lancet*, 367(9522), 2006, 1605-1617.

11. **Pecori Giralardi F, Moro M, Cavagnini F;** Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 1554-1558.

12. **Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M, Disoteco O, Ambrosi B, Lanzi R, Arosio M, Senni S, Balestrieri A, Solaroli E, Madeo B, De Giovanni R, Strollo F, Battista R, Scorsone A, Giagulli VA, Collura D, Scillitani A, Cozzi R, Faustini-Fustini M, Pia A, Rinaldi R, Allasino B, Peraga G, Tassone F, Garofalo P, Papini E, Borretta G.** Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2012, 3467-3475.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р. Мария Янева, г.м.
Клиничен Център по Ендокринология, МУ,
София, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Ул. „Здраве“ №2, София 1431
e-mail: yaneva.mar@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Yaneva, MD, PhD
Clinical Center of Endocrinology, MU, Sofia
USHATE „Acad. Ivan Penchev“
2, Zdrave str, 1431 Sofia
e-mail: yaneva.mar@gmail.com

Сравнение между нивата на гликиран хемоглобин при лица със захарен диабет и преддиабет

Анна-Мария Борисова, Александър Шинков, Йордан Влахов, Лилия Даковска, Тодор Тодоров

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София, България

Comparisson Between the Level of HbA_{1c} in Subjects with Diabetes and Prediabetes

Anna-Maria Borissova, Alexander Shinkov, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska, TodorTodorov
Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases, University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Диагнозата захарен диабет може да се постави чрез нивото на HbA_{1c}, но с лабораторен метод, който е сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизиран съобразно методът на проучването DCCT.

Целта е да се сравнят възможностите за поставяне на диагноза диабет по класическия способ с oGTT (по СЗО), както и по нивото на HbA_{1c} със сертифициран лабораторен метод съобразен с проучването DCCT.

Материал и метод: Изследвани са 2032 лица, разпределени по пол, възраст

Abstract

The diagnosis of diabetes can be set by the level of HbA_{1c} but by certified laboratory method by the National Program for the standardization of glyated hemoglobin (NGSP) and standardized according to the DCCT study method.

The aim is to compare the possibilities for diagnosis diabetes in the classical method consistent with oGTT (WHO), as well as the level of HbA_{1c} by the certified laboratory method consistent with the DCCT study.

Material and method: We surveyed 2032 subjects – 1087 women (53%) and 956 men (47%), average age 49,30±14,75 y (20-80 y). The number, sex, age and place of living of the

групи и местожибеене според последното преброяване на населението от НСИ/ 2011 година: 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ (20–80г). При 4,77% (97 от 2032) скринирани лица е проведен оГТТ при кръвна захар (КЗ) на гладно $\geq 6,0 \div \leq 7,0$ mmol/l (40,2% – жени, 59,8% – мъже).

Резултати: В 24,2% се доказва нов диабет, в 29,5% – Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и в 46,3% – Нарушена гликемия на гладно (НГГ). Новооткритият диабет е 5 пъти по-чест в селата в сравнение с градовете (0,9% срещу 4,3%, $p < 0,05$). В селата живее 27,5% от населението в страната, но 43,5% от случаите с новооткрит диабет са в селата. Установи се значима корелация между HbA_{1c} и КЗ на 120 минута при оГТТ за цялата група ($y = 0,0866x + 5,3399$; $R^2 = 0,289$) и при двата пола. Нивото на HbA_{1c} при новооткрит диабет е значимо по-високо в сравнение с лицата с НГТ и НГГ (нов диабет – 6,57%, НГТ – 6,1%, НГГ – 5,83%, $p < 0,01$).

Заклучение: Има няколко възможностите за поставяне на диагноза диабет и една от тях е чрез нивото на HbA_{1c} определен по сертифициран и стандартизиран метод.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: HbA_{1c} , новооткрит диабет, НГТ, НГГ

Още преди 10 години в Австралийския диабетен консенсус се утвърждава наред с определянето на сутрешната гликемия на гладно, като най-подходящ начален тест за скрининг на захарния диабет, и измерването на гликозилирания хемоглобин (HbA_{1c}) като друга алтернатива за скрининг и доказване на захарен диабет. Авторите ползват стандартизиран метод, но се поставя въпроса за определяне нат-оф

participants were in concordance with the distribution of the population, according to the census of NSI, 2011. OGTT was conducted at 4,77% (97 of 2032) screened persons with fasting glucose $\geq 6,0 \div \leq 7,0$ mmol/l (40,2%-women, 59,8%-men). The age distribution categories of oGTT: 20-44 y – in 16,5%; 45-59 y – in 35%; over 60 y – in 48,5%.

Results: In 24,2% proved a new diabetes, in 29,5% - IGT and in 46,3% - IFG. New diabetes is five times more common in rural than in urban areas (0,9% versus 4,3%, $p < 0,05$). About 27,5% of country's population live in village, but 43,5% of patients with new diagnosed diabetes live in the villages. Significant correlation was found between HbA_{1c} and 120 oGTT minute glycaemia for the total group ($y = 0,0866x + 5,3399$; $R^2 = 0,289$) and in both sexes. The level of HbA_{1c} was significantly higher in cases with new diagnosed diabetes compared to those with IGT and IFG (new diabetes – 6,57%, IGT – 6,1%, IFG – 5,83%, $p < 0,01$).

Conclusion: There are several possibilities for the diagnosis of diabetes and one of them is through the level of HbA_{1c} determined by certified and standardized method.

KEY WORDS: HbA_{1c} , new onset diabetes, IGT, IFG

нивото на HbA_{1c} за диагностициране на различните нива на глюкозен интолеранс (9).

При кръвна захар (КЗ) на гладно в диапазона 6,1-6,9 mmol/l (Нарушена гликемия на гладно, НГТ) или при ниво на КЗ на 120^{ма} минута при орален глюкозотолерантен тест (оГТТ) в диапазона 7,8-11,0 mmol/l (Нарушен глюкозен толеранс, НГТ), тестването за диабет с оГТТ трябва да се прави ежегод-

но. Около 25-35% от лицата с НГГ имат и НГТ, но някои лица имат само едното от двете нарушения. При наличие едновременно на НГГ и НГТ рискът от развитие на захарен диабет е най-голям, но съществуването и само на едното нарушение повишава риска от диабет и сърдечносъдово заболяване (ССЗ) в бъдеще (3,4).

През 2009 г. Международен експертен комитет на American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), European Association for Study Diabetes (EASD) препоръчва използването на HbA_{1c} за диагностика на диабет при праг $\geq 6,5\%$ (8). Специално е отбелязано, че диагностичният тест задължително трябва да бъде проведен с метод сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизиран според проучването Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Понастоящем съгласно Препоръките на IDF при случайна гликемия $\geq 5,6$ mmol/l и $< 11,0$ mmol/l трябва да се измери гликемията на гладно или да се проведе оГТТ или да се определи HbA_{1c} по сертифициран метод (6). Официално са приети четири начина за поставяне на диагноза захарен диабет (1,6):

- При плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l т.е. да е спазен интервал от последния прием на храна поне 8 часа;

- При плазмена глюкоза на 120^{та} минута в хода на оГТТ (проведен съгласно изискванията на СЗО със 75g глюкоза) $\geq 11,1$ mmol/l.

- При наличие на клинични признаци, характерни за диабет (полиурия, полидипсия, необяснимо намаление на тегло) и случайна плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l т.е. проба взета по всяко време на денонощието без оглед на времето от последното хранене;

- При $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, като изследването трябва да е проведено с лабораторен метод, който е сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизиран съобразно методът на проучването DCCT.

- При липса на симптоматика и единичен патологичен тест трябва да се потърси и втора патологична точка.

Целта на настоящото проучване е в обща неподбрана популация да се сравнят възможностите за поставяне на диагноза диабет по класическия способ с оГТТ (по World Health Organization, WHO), както и по нивото на HbA_{1c} със стандартизиран лабораторен метод съобразен с проучването DCCT.

Материал

През 2012 година се проведе национален скрининг за диабет в България. Проучването включва 36 гнезда от 12 региона на страната 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 е съобразен с методологията на IDF за оценка на разпространението на диабета сред възрастни (20-79 години) (7). Отзоваха се 58,8% от поканените или общо 2032 лица, от които 1076 жени (52,9%) и 956 мъже (47,1%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ години (20–80 г), които са разпределени в три възрастови групи: млада (20-44 години) – 894 лица (44%); средна възраст (45-59 години) – 534 лица (26,3%); трета възраст (≥ 60 години) – 604 лица (29,7%).

Диабетният статус е дефиниран според критериите на WHO от 1999 година (13) и Рапорта на WHO/IDF от 2006 г (11). При гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l лицето е квалифицирано като диабетик. При гликемия на гладно $\approx 7,0$ mmol/l е проведен оГТТ за доказване на втора патологична точка. При гликемия на гладно между 6,1-6,9 mmol/l също е проведен оГТТ (75 g глюкоза-разтворена във вода за изследване на гликемията на 120 минута) като са изключени лицата с добре компенсирани известен захарен диабет. Интерпретацията на оГТТ е съгласно дефиницията на WHO от 1999 г и Рапорта на WHO/IDF от 2006 г (11,13): Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) – при глике-

мия на 120^{ма} минута $\geq 7,8$ mmol/l \div $<11,00$ mmol/l; Нарушена гликемия на гладно (НГГ) – при гликемия на 120^{ма} минута $<7,8$ mmol/l; Захарен диабет – при гликемия на 120^{ма} минута $\geq 11,00$ mmol/l.

Лабораторни методи

На всички участници е взета кръв от кубиталната вена между 7,00 и 9,00 часа сутрин след 12 часа нощен глад за определяне на кръвната захар в плазма чрез автоматизиран глюкозо-оксидазен метод, използвайки един и същи апарат – Glucose Analyzer II, Beckman(USA) и всички проби са работени от един и същи лаборант. Ежедневна калибрация и качествен контрол са провеждани съгласно инструкцията на апарата с Presinorm (Roche) – glucose $4,9 \pm 0,3$ mmol/l и Presipath (Roche) – glucose $12,6 \pm 0,5$ mmol/l. Отделно е взета венозна кръв в специална епруветка с антикоагулант EDTA за определяне на HbA_{1c} по имунотурбидиметричен метод след хемолиза на проба цяла кръв. Методът е сертифициран според Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизиран според проучването Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Статистически анализ

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 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

При общо 50 лица при скрининга се установи нов/недиагностициран диабет, като при 27 от тях (54%) диагнозата бе поставена директно по кръвната захар на гладно съгласно критериите на WHO и Rapорта на WHO/IDF от 2006 г (11,13), а при 23 лица (46%) диагнозата се постави след oГTT.

Общо 99 лица отговаряха на критериите за провеждане на oГTT – КЗ на гладно $\geq 6,0 \div \leq 7,0$ mmol/l. Две лица над 60-годишни, мъж и жена, живеещи на село отказаха провеждане на oГTT – 2,02%. При останалите 97 скринирани лица (4,77%, 97 от 2032) се проведе стандартен oГTT (40,2% – жени, 59,8% – мъже).

По възрастови категории изследваните 97 лица се разпределиха, както следва: 20-44 г – 16 (16,5%); 45-59 г – 34 (35%); над 60 г – 47 (48,5%). Разпределението им по местоживееие показва, че от Голям град са тествани 46 лица (47,4%), от Малък град – 18 (18,6%) и от Село – 33 (34%).

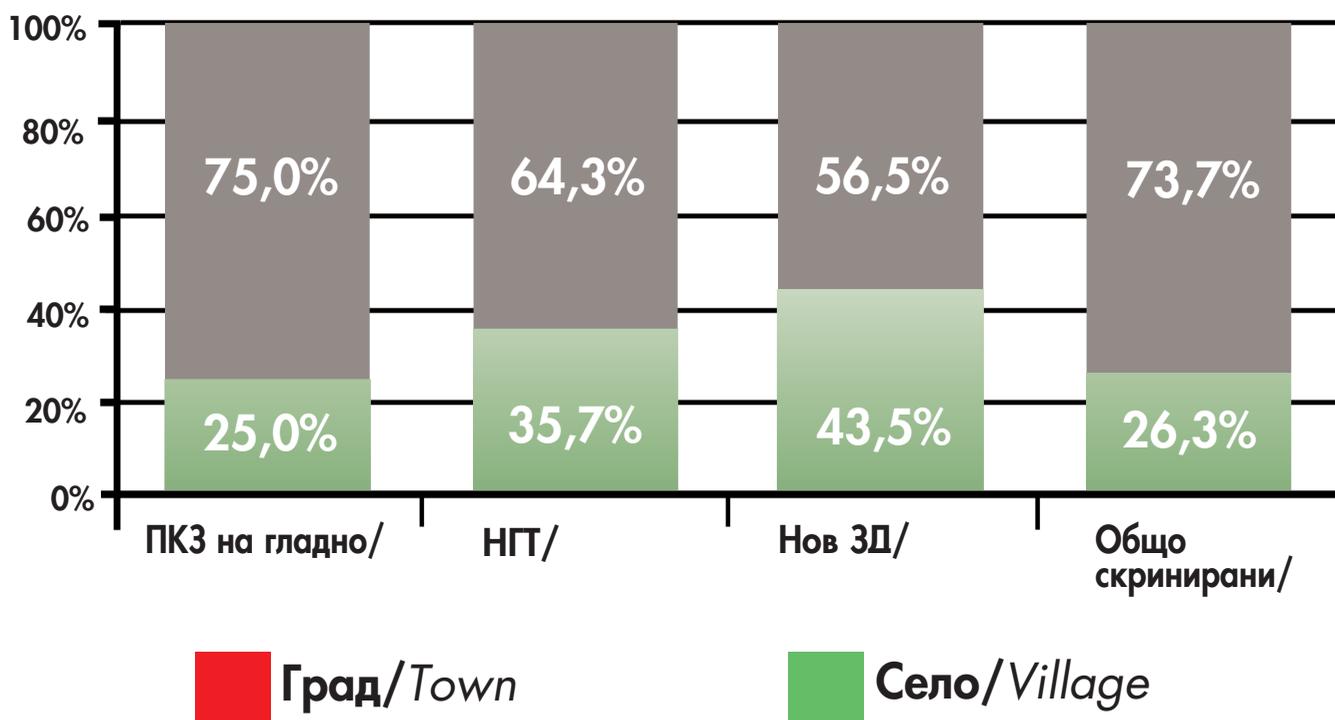
След oГTT резултатите показват при 23,7% от изследваните новооткрит диабет и при 76,3% – предиабет (28,9% НГТ и 47,4% НГГ). Новооткритият диабет след oГTT в градовете е 0,87%(13/1497), а в селата – 4,3% (10/535)($p < 0,05$). Случаите спредиабет са съответно 3,4% (51/1497) в градовете и 4,3% в селата (23/535), NS. Общо нарушенията в глюкозния толеранс (диабет, НГТ, НГГ) по-често са налице в селата – 6,1% (33/535) в сравнение с градовете – 4,3% (64/1497), NS (таблица 1).

Населението в страната над 20-годишна възраст според последното преброяване на Национален Статистически Институт/2011 г е 5 339 001 жители в градовете (72,5%) и 2 025 569 жители в селата (27,5%). Съотношението между двата типа населени места в настоящия скрининг е 26,3% селско население срещу 73,7% градско. По отношение на новооткрития диабет и НГТ трябва да се подчертае, че 43,5% респ. 35,7% от тях се пада на селското население, а то е само 26,3% от цялата скринирана популация – фигура 1.

Таблица 1. Разпространение на новооткрит диабет, НГТ, НГГ според населеното място

Table 1. Prevalence of new diagnosed diabetes, Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glucose (IFG) according place of living

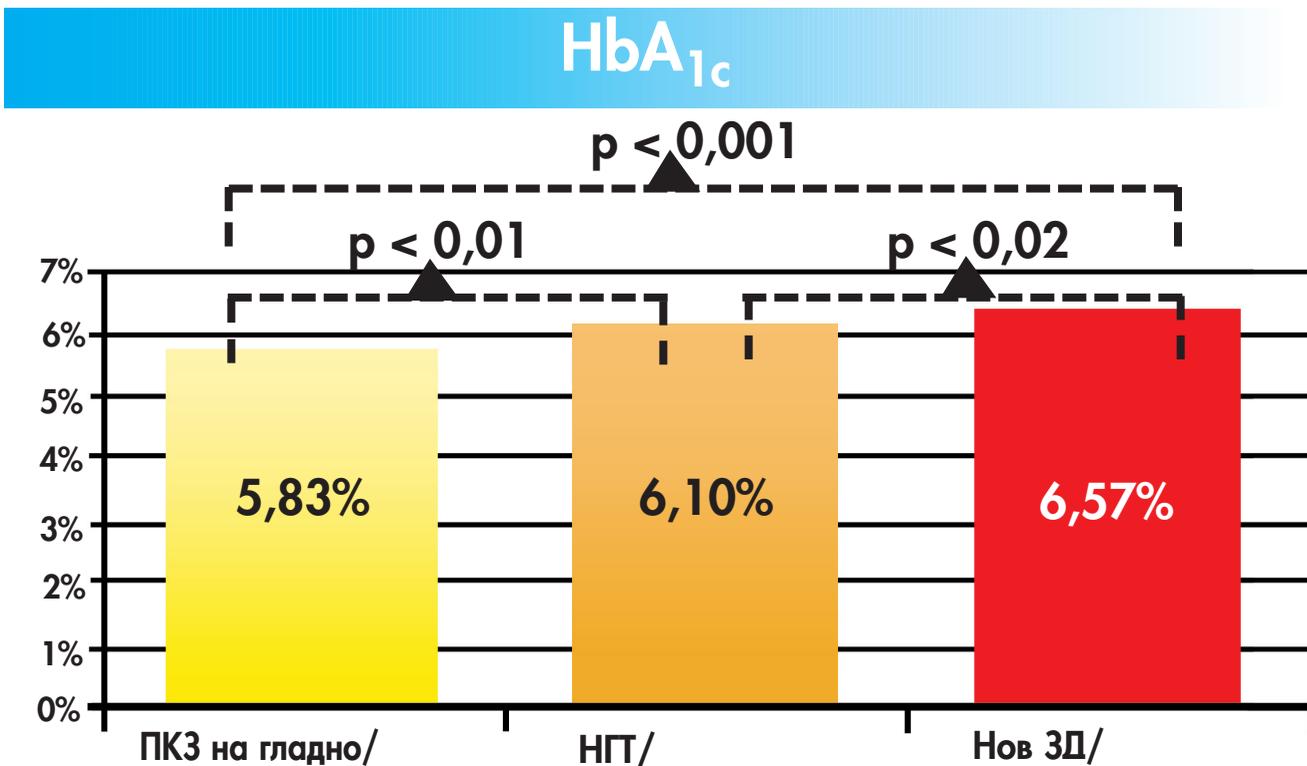
Населено място Place of living	Новооткрит диабет New Diagnosed Diabetes	НГТ IGT	НГГ IFG	НГТ+НГГ IGT+IFG	Диабет+НГТ+НГГ Diabetes+IGT+IFG
Град <i>Town</i>	0,87% (13/1497) 56,5% (13/23)	1,2% (18/1497) 64,3% (18/28)	2,2% (33/1497) 71,7% (33/46)	3,4% (51/1497) 68,9% (51/74)	4,3% (64/1497) 66% (64/97)
Село <i>Village</i>	4,3% (10/535) 43,5% (10/23)	4,3% (10/535) 35,7% (10/28)	2,4% (13/535) 28,3% (13/46)	4,3% (23/535) 31,1% (23/74)	6,1% (33/535) 34% (33/97)
Общо <i>Total</i>	1,13% (23/2032) 23,7% (23/97)	1,37% (28/2032) 28,9% (28/97)	2,26% (46/2032) 47,4% (46/97)	3,64% (74/2032) 76,3% (74/97)	4,77% (97/2032) 100% (97/97)



Фигура 1. Разпределение на нарушенията в глюкозния толеранс – НГТ, НГГ и новооткрит диабет в градовете и селата

Figure 1. Prevalence of disturbances in glucose tolerance – IGT, IFG and new onset Diabetes in town and villages

Нивото на HbA_{1c} при лицата с новооткрит диабет е значимо по-високо в сравнение с нивото му при лицата с НГТ и ИГТ (6,57±0,62 срещу 6,10±0,40, p<0,02 респ. 6,57±0,62 срещу 5,83±0,41, p<0,001) – *фигура 2*.

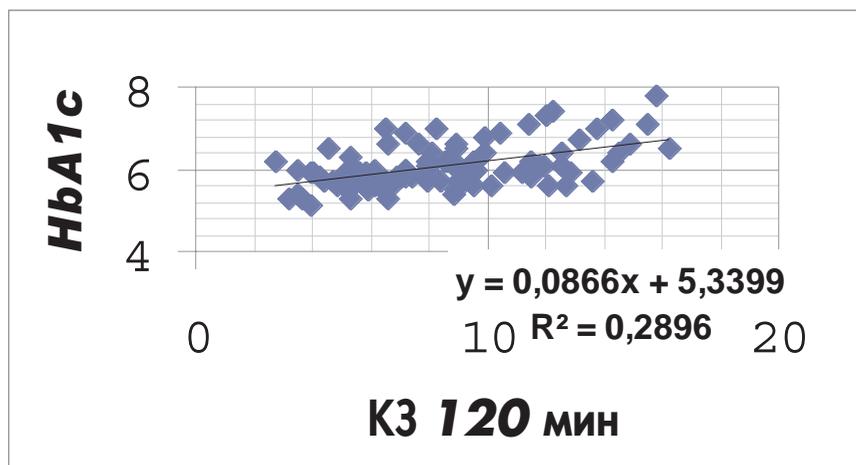


Фигура 2. Средно ниво на HbA_{1c} при трите групи лица с нарушения в глюкозния толеранс – НГТ, ИГТ и новооткрит диабет

Figure 2 Mean level of HbA_{1c} in three groups of subjects with Impaired Glucose Tolerance – IGT, IFG and new onset Diabetes

Между двата показателя за определяне на глюкозния intolerанс – ниво на кръвната захар на 120та минута при oГТТ и ниво на HbA_{1c}, има положителна корелация ($Y = 0,0866x + 5,3366$, $R^2 = 0,2896$), *фигура 3*.

Същата по значимост корелация има и в двата пола поотделно, като по-изразена е при мъжете ($y = 0,0782x + 5,4105$, $R^2 = 0,2067$ – за мъже) и ($y = 0,0782x + 5,4105$, $R^2 = 0,2067$) – за жени.



Фигура 3. Корелация между нивото на HbA_{1c} и нивото на кръвната захар на 120та минута при oГТТ

Figure 3. Correlation between the level of HbA_{1c} and the level of blood sugar on 120th minute in oGTT

Обсъждане

Съгласно последните препоръки за повишен риск за диабет/предиабет на ADA (2) ниво на HbA_{1c} в диапазона 5,7-6,4% поставя лицата в рискова категория. В настоящия скрининг сред неподбрана популация лицата с НГТ имат средно ниво на HbA_{1c} 5,83%, с НГТ – 6,1%, а с новооткрит диабет – 6,57% и разликите между тях са значими. Следователно може да се приеме за неподбрана българска популация, че ниво на HbA_{1c} над 5,7% е критично за развитие на нарушения в глюкозния толеранс. В срезото проучване при 2231 лица с повишен риск за развитие на захарен диабет на Танкова Ц. и сътр. (12) е установено средно ниво на HbA_{1c} от 5,5% като предел за нормален глюкозен толеранс. Авторите препоръчват провеждане на скрининг при лица с $HbA_{1c} \geq 5,5\%$ с оглед установяване на недиагностициран предиабет, а при лица с $HbA_{1c} \geq 6,1\%$ показателят (с висока специфичност и чувствителност) може да се използва за диагноза захарен диабет.

В последните Стандарти по диабет на ADA от 2013 г. се отбелязва, че няма перфектно съответствие между HbA_{1c} и нивата на гликемията от оГТТ (2). Анализът на данни от универсален скрининг на NHANES *cut-off* на $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ показва, че се диагностицират с $1/3$ по-малко случая с недиагностициран диабет, отколкото с гликемията на гладно при *cut-off* $\geq 7,0$ mmol/l (5). Много проучвания показват, че по гликемията на 120^{ма} минута от оГТТ се диагностицират всъщност повечето скринирани случаи с диабет (10). В нашето проучване се демонстрира силно положителна корелация между нивото на HbA_{1c} и нивото на кръвната захар на 120^{ма} минута при оГТТ. С това ние показваме равностойните качества на двете категории за доказване на отклонения в глюкозния толеранс. Ние смятаме, че при наличие на НГТ или НГТ и едновременно с това ниво на HbA_{1c} в диапазона 5,7-6,4%, то тези лица са с повишен риск за диабет и сърдечносъдово заболяване и трябва да се предприемат активни действия.

Що се отнася до нивото на гликемията на 120^{ма} минута при оГТТ в диапазона 7,8-11,00 mmol/l, това е отдавна утвърден критерий за диагноза предиабет и показва повишен риск за развитие на диабет или сърдечносъдово заболяване в бъдеще.

По отношение на гликемията на гладно ADA 2013г (2) посочва диапазона 5,6-6,9 mmol/l като рисков за развитие на диабет и сърдечносъдови заболявания. В същото време в Препоръките на IDF 2012 г. се препоръчва при случайна гликемия между $\geq 5,6$ mmol/l и $< 11,0$ mmol/l да се измери допълнително гликемията на гладно или да се проведе оГТТ или да се определи HbA_{1c} по сертифициран метод (6). Според действащите критерии при лица с кръвна захар на гладно 6,1-6,9 mmol/l се провежда оГТТ с цел доказване на предиабет или диабет (1, 11, 13). Анализ на двете подгрупи лица с кръвна захар на гладно в диапазона 5,6-6,0 mmol/l и 6,1-6,9 mmol/l ще бъде направен допълнително относно перспективите за развитие на нарушения в глюкозния толеранс в българска неподбрана популация.

Заключение: Възможностите за определяне на риска от диабет респ. предиабет и сърдечносъдово заболяване са големи и това може да стане чрез данните както от оГТТ, така и чрез HbA_{1c} с уговорката за определянето му по сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (NGSP) и стандартизиран съобразно методът на проучването DCCT.

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), **Проф. Д. Свиначков**, **Доц. С. Кривошиев**, **К. Калинов**, **Т. Тодоров**.

Технически сътрудници: А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, И. Касабова, А. Палмарев

Фармацевтични компании-спонсори на Българско дружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология: *Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/BoehringerIngelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.*

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Българско дружество по ендокринология,** Методични указания по захарен диабет, 2013,9-14.
2. **American Diabetes Association,** Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2013, Vol. 36, Suppl.1, January 2013.
3. **Australian Government Department of Health and Ageing.** National Integrated Diabetes Program guide for the diagnosis and detection of diabetes. Canberra: *Commonwealth of Australia*, 2002.
4. **Colman PG, Thomas DW, Zimmet PZ, et al.** New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Aust* 1999; 170: 375-378.
5. **Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD. et al.** Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-568.
6. **Global Guideline for Type 2 Diabetes,** Screening and Diagnosis. *International Diabetes Federation*,2012,9.
7. **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 research and Clinical Practice* 2011 (94):322-332.
8. **International Expert Committee.** International Expert Committee Report on the role of the HbA_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009,32:1327-1334.
9. **Jonathan E Shaw and Donald J Chisholm..**Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust* 2003; 179 (7): 379-383.
10. **Picon MJ, Murri M, Munoz A, Fernandez-Garcia JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ.** Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care* 2012; 35:1648-1653.
11. **Report of a WHO/IDF Consultation (2006).** Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, Geneva.
12. **Tankova T, N. Chakarova, L. Dakovska, I. Atanassova.** Assessment of HbA_{1c} as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. *Acta Diabetologica* 2012; 49(5):371-378.
13. **WHO (1999).** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология

София – 1431, „Здраве“ №2 МУ – София, България, Тел/факс: +359 2 895 62 20

E-mail: anmarbor@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, University Hospital of Endocrinology

Sofia – 1431, „Zdrave“ 2, Medical University – Sofia, Bulgaria, Tel/Fax: +359 2 895 62 20

E-mail: anmarbor@abv.bg

Честота и характеристики на метаболитния синдром при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон – сравнително проучване

Ивайла Узунова, Георги Кирилов, Сабина Захариева, Александър Шинков, Анна-Мария Борисова

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет – София

Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency – a Comparative Study

Ivayla Uzunova, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva, Alexander Shinkov, Anna-Maria Borissova
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Метаболитните нарушения, обусловени от дефицита на растежен хормон при възрастни (ДРХВ), го нареждат сред заболяванията с повишен сърдечно-съдов риск, но противоречивите данни относно повлияването му от заместващото лечение с растежен хормон правят отново актуален въпроса за естеството на този риск.

Цел на проучването. Да се установят водещите метаболитни отклонения при ДРХВ и да се съпоставят честотата и характеристиките на метаболитния синдром (МС) при пациенти с хипосоматотропизъм спрямо обща българска популация.

Материал и методи. Компонентите на МС бяха изследвани при 88 пациента с ДРХВ и при съпоставима по възраст и пол контролна група от 2153 лица, участници в скринингово проучване за заболявания на щитовидната жлеза и захарен диабет, Бъл-

Abstract

The metabolic abnormalities in adult growth hormone deficiency (AGHD) determine its significance as a disease associated with increased cardiovascular risk. However, recent contradictory data about the beneficial effects of growth hormone replacement on cardiovascular risk factors raise again the question about its pathogenesis.

Aim of the study. To identify the metabolic abnormalities in AGHD and to compare the prevalence and the characteristics of metabolic syndrome (MS) in a cohort of GHD patients with general Bulgarian population.

Material and methods. MS components were evaluated in 88 adult patients with GHD and in age- and sex-adjusted control group of 2153 subjects participating in Bulgarian population-based study of thyroid diseases and diabetes mellitus. GHD was diagnosed according to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline recommendations from 2011 and MS was scored

гария, 2006 година. ДРХ беше диагностициран според указанията на Endocrine Society от 2011 година, а наличието на МС – съгласно NCEP-ATP III.

Резултати. Сигнификантна разлика в честотата на МС сред пациентите с ДРХВ (27,3%) и сред лицата от контролната група (24,5%) не беше установена ($p=0,530$). Такава беше налице обаче за отделните компоненти на МС, с изключение на повишената глюкоза на гладно ($p=0,732$). При пациентите с ДРХВ значимо по-висока честота беше наблюдавана за наднормената обиколка на талията (51,1% с/у 33,2% в контролната група, $p=0,001$), ниския HDL-холестерол (45,5% с/у 26,0%, $p<0,0001$) и хипертриглицеридемията (36,4% с/у 24,4%, $p=0,016$). Единствено наднорменото артериално налягане ($>130/85$ mmHg) беше със сигнификантно по-висока честота в контролната група (64,2% с/у 22,7% при ДРХВ, $p<0,0001$). Сред лицата от двете групи, развили вече МС, значима остана разликата в честотата само на повишеното артериалното налягане ($p<0,0001$).

Заклучение. Въпреки сходната честота на МС при двете групи изследвани лица се установиха някои особености в „профила“ му, с водеща роля на затлъстяването и дислипидемията сред пациентите с ДРХВ. Това предполага различна патогенеза на МС при хипосоматотропизма в сравнение с общата популация, свързана най-вероятно със загубата на липолитичния ефект на РХ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дефицит на растежен хормон при възрастни, метаболитен синдром, затлъстяване, дислипидемия, сърдечно-съдов риск

Увод

Синдромът на дефицит на растежен хормон у възрастните (ДРХВ) възниква вследствие на намален синтез и секреция на соматотропин (растежен хормон, РХ) от предния дял на хипофизата, с непосред-

ствен резултат загуба на липолитичния и анаболния (главно по отношение на белтъчната обмяна) ефекти на РХ. Това обуславя значителни промени в телесната структура – наднормено натрупване на висцерална мастна тъкан (дори при пациентите с нор-

by the NCEP-ATP III definition.

Results. The difference in MS prevalence among GHD patients (27,3%) and control subjects (24,5%) failed to reach statistical significance ($p=0,530$). Nevertheless, statistical significance was found in the prevalence of each MS component, except for the increased fasting glucose level ($p=0,732$). Abdominal obesity (51,1% vs. 33,2% in control group, $p=0,001$), low HDL-cholesterol (45,5% vs. 26,0%, $p<0,0001$) and hypertriglyceridemia (36,4% vs. 24,4%, $p=0,016$) were significantly more prevalent in GHD group. Only the prevalence of increased blood pressure ($>130/85$ mmHg) was significantly higher in control group (64,2% vs. 22,7% in GHD group, $p<0,0001$). Among patients in both groups, already diagnosed with MS, increased blood pressure was the only component which prevalence remained significantly different ($p<0,0001$).

Conclusion: Despite the insignificant difference in MS prevalence between the two groups, certain characteristic features of MS in AGHD patients were found, namely the leading role of abdominal obesity and dyslipidemia. Therefore it could be assumed that the lack of growth hormone lipolytic effect is the key pathogenic mechanism of MS in AGHD.

KEY WORDS: growth hormone deficiency, metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidemia, cardiovascular risk

mal result loss of lipolytic and anabolic (mainly in relation to protein metabolism) effects of GH. This causes significant changes in body structure – abnormally increased accumulation of visceral fat tissue (even in patients with nor-

мално телесно тегло), редуциране на безмаснатата маса и на общото водно съдържание на организма, основно на екстрацелуларните течности. Висцералното затлъстяване е свързано с повишаване нивата на свободните мастни киселини и последваща инсулинова резистентност (15). Последната от своя страна води до компенсаторна хиперинсулинемия, въпреки която обаче сред пациентите с хипосоматотропизъм, възникнал след приключване на растежа, се установява повишена честота на нарушен глюкозен толеранс в сравнение със здравите лица (10). Всичко това превръща ДРХВ в състояние, доста сходно с метаболитния синдром, и го нарежда сред заболяванията, носещи повишен сърдечно-съдов риск.

Няколко големи ретроспективни и проспективни проучвания показват висок риск от преждевременна смърт при пациентите с хипопитуитаризъм (получаващи конвенционално хормонозаместващо лечение, но без субституция с РХ), дължащ се главно на повишена сърдечно- и мозъчносъдова заболяемост (18, 8, 12, 19, 20). Някои автори обсъждат възможността това да е резултат именно на нелекувания ДРХ (9). Въпреки че подобни анализи обикновено са извършвани върху малък брой пациенти, проследени за кратък период от време, резултатите от тях дават тласък за все по-честото прилагане през последните две десетилетия на заместващо лечение с РХ при възрастни пациенти с хипосоматотропизъм.

През тези години се натрупа доста-тъчно голям контингент от лекувани пациенти, което даде възможност да се осъществят множество проучвания върху краткосрочните и дългосрочни ефекти от субституцията с РХ. След първоначалните обнадеждаващи резултати, през последните 6-7 години се появиха и немалко противоречиви данни, особено по отношение повлияването на сърдечно-съдовите рискови фактори. Това накара някои автори да се обърнат отново към проблема за естеството на сърдечно-съдовия риск при пациентите с ДРХВ.

Цел

За идентифициране на лицата с повишен сърдечно-съдов риск, като най-често използвано и най-достъпно средство се е утвърдил комплексът от метаболитни нарушения, известен като метаболитен синдром (МС). Целта на настоящото проучване е да се установят водещите метаболитни отклонения при ДРХВ и да се сравни честотата на метаболитния синдром като цяло, както и на отделните му компоненти, при пациенти с хипосоматотропизъм спрямо обща българска популация.

Материал и методи

Пациенти

В проучването бяха включени 88 пациента (47 мъже и 41 жени) на възраст 18-80 години (18-77 години за мъжете, 20-80 години за жените), с доказан хипосоматотропизъм, хоспитализирани в Клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания на Клиничния център по ендокринология и геронтология (КЦЕГ) в периода м.октомври 2011 год. – м. февруари 2013 год. При 35,2% (n=31) от тях ДРХ беше с начало в детска възраст, а при останалите 64,8% (n=57) – след завършване на растежа. При 21 от пациентите с ДРХ от детството (67,7%) е било прилагано в миналото или беше прилагано и към момента на включване в проучването заместващо лечение с РХ.

Подлежащите причини за хипосоматотропизма бяха: изолиран идиопатичен ДРХ, аномалии на хипоталамо-хипофизната област, вроден множествен тропен дефицит без категорично доказан структурен дефект на хипоталамуса или хипофизата, тумори на хипоталамо-хипофизната област (хормононесекретиращи аденоми, пролактиноми, болест на Кушинг, краниофарингеоми, други тумори) с евентуално последващо хирургично или лъчелечение, синдром на Шихан. От проучването бяха изключвани пациенти с хипопитуитаризъм, възникнал след лечение по повод на акромегалия. 76 лица (86,4%) бяха с 3 други тропни дефицита освен ДРХ, 6 пациента (6,8%) – с 2 други дефицита, трима (3,4%) – с 1 друг

гефицит, а останалите трима (3,4%) бяха с изолиран ДРХ.

Пациентите бяха включвани в проучването след подписване на информирано съгласие, одобрено от локалната етична комисия.

Контролна група

Данните за общата българска популация бяха получени от скринингово проучване за заболявания на щитовидната жлеза и захарен диабет, осъществено през 2006 година в два големи (София и Пловдив) и четири по-малки (Кърджали, Велико Търново, Троян, Сандански и Петрич) града в страната с околните населени места. В него участваха 2153 лица (977 мъже и 1176 жени) на възраст 20-94 години (20-94 години за жените и 20-91 години за мъжете), които послужиха за контролна група на настоящото проучване.

Диагностичен протокол

При всички лица бяха извършени следните измервания и лабораторни изследвания: обиколка на талията, систолно и диастолно артериално налягане, определяне нивата на плазмена (в контролната група – серумна) глюкоза на гладно, HDL-холестерол и триглицериди. Обиколката на талията беше определяна с точност до 1 см в хоризонталната равнина по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени. Систолното и диастолното артериално налягане бяха измервани в седнало положение с ръчен сфигмоманометър след минимум 5 минути покой в седнало положение. Кръвните проби за изследване на плазмена глюкоза и липиден профил при пациентите с ДРХВ бяха взимани след 8-12 часа нощно гладуване и бяха изработвани в стандартни условия в Клинична лаборатория на КЦЕГ с аналитична система Cobas Integra 400. В контролната група серумните нива на триглицеридите и на HDL-холестерола бяха измервани чрез ензимни методи. Серумната кръвна захар беше изследвана с помощта на автоматизиран анализатор Glucose Analyzer II (Beckman, USA) по глюкозо-оксидазен метод. Серумните

концентрации на HDL-холестерола, триглицеридите и плазмената (серумната) глюкоза на гладно бяха изразени в mmol/l.

Хормоналната диагностика беше извършвана посредством високо-чувствителни имуноаналитични методи, съобразени с добрата лабораторна практика: растежен хормон – IRMA, Immunotech-Beckman Coulter, ИРФ-1 – екстракционен анализ IRMA Immunotech, ТСХ ултра – IRMA-BRAHMS, СТ4 – RIA BRAHMS, пролактин – IRMA Immunotech, АКТХ – IRMA BRAHMS, АХ и ФСХ – IRMA Immunotech, тестостерон и кортизол – IRMA Immunotech.

Дефицитът на растежен хормон беше диагностициран съгласно последните международно утвърдени указания на Американското дружество по ендокринология (Endocrine Society) от 2011 година (17): 1. При наличие на установени дефицити на 3 или повече от хипофизните оси, ДРХ се счита за очевиден и ниската, съотнесена за възрастта, стойност на инсулиноподобния растежен фактор 1 (ИРФ-1) го потвърждава. 2. В останалите случаи е използван инсулиновият толерансен тест (ИТТ), при който доказателствена за хипосоматотропизъм е максимална стойност на РХ в хода на теста < 5,1 мкг/л. Стимулационният тест беше осъществяван, както следва: Тестът започваше сутрин в 8:00 часа, след 12-часово гладуване и 30 мин покой в легнало положение. Поставяше се канюла тип абокат, през която се взимаше изходна кръвна проба за определяне на плазмена глюкоза и РХ. Инжектираха се 0,10 - 0,15 Е/кг инсулин венозно и се измерваха плазмената глюкоза и РХ на +15, +30, +45, +60, +90 и +120 минута след инжектирането. За показателна за достигане на ефективна хипогликемия беше приета стойност на плазмената глюкоза < 2,2 mmol/l.

Дефиниция на метаболитния синдром

При всички лица бяха изследвани компонентите на метаболитния синдром, като наличието му беше определяно съгласно National Cholesterol Education Program-Adult

Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (14), а именно – присъствие на три или повече от следните критерии:

1. Плазмена глюкоза на гладно $\geq 6,1$ mmol/l (или съответно лечение);
2. Триглицериди $\geq 1,69$ mmol/l (или съответно лечение);
3. HDL-холестерол $< 1,04$ mmol/l за мъже и $< 1,29$ mmol/l за жени (или съответно лечение);
4. Артериално налягане $\geq 130/85$ mmHg (или съответно лечение);
5. Обиколка на талията > 102 cm за мъже и > 88 cm за жени.

Статистически анализ

Статистическият анализ на резултатите беше извършен с SPSS for Windows 13.0. За определяне нормалността на разпределението по възраст в двете групи беше използван тестът на Колмогоров-Смирнов, който показва, че такава липсва. Поради това за сравняване на групите по възраст беше приложен непараметричният тест на Ман-Уитни, а за сравняване на взаимното честотно разпределение по пол –

точният критерии на Фишер. Последният беше използван и за съпоставяне честотата на МС като цяло, както и на отделните му компоненти, в двете групи. Във всички случаи за сигнификантно беше определено $p < 0,05$.

Резултати

Характеристики на двете групи изследвани лица

Честотата и особеностите на МС бяха изследвани при 88 пациента (18-80 години, средна възраст $44,9 \pm 16,1$ години) с доказан ДРХ (група А). Данните бяха сравнени с контролна група от 2153 лица (20-94 години, средна възраст $47,2 \pm 14,5$ години), включени в скринингово проучване за заболявания на щитовидната жлеза и захарен диабет. (група Б). Двете кохорти бяха съпоставими по възраст ($p = 0,403$) и пол ($p = 0,828$). (Таблица 1)

Честота на метаболитния синдром и компонентите му

Всички включени в проучването лица бяха изследвани по отношение на компонентите на метаболитния синдром. В група А

Таблица 1. Характеристики на двете групи изследвани лица
Table 1. Characteristics of patients with growth hormone deficiency (GHD) and controls

Показател Parameter	Пациенти с ДРХ (група А) Patients with GHD (group A)	Контролна група (група Б) Control group (group B)
Брой лица Number of subjects	88	2153
Мъже/Жени (%) Males/Females (%)	46,6/53,4	45,4/54,6 (p - NS)
Възраст мин-макс (години) Age min-max (years)	18-80	20-94
Средна възраст (години) Mean age (years)	$44,9 \pm 16,1$	$47,2 \pm 14,5$ (p - NS)
≤ 44 години (%) ≤ 44 years (%)	46,6	46,3
45-59 години (%) 45-59 years (%)	37,5	34,7
≥ 60 години (%) ≥ 60 years (%)	15,9	19,0

такъв беше налице при 27,3 % (n = 24) от пациентите. При разделянето им в две подгрупи в зависимост от давността на ДРХ – с начало в детска възраст или възникнал след завършване на растежа, се установи значителна разлика в честотата на МС между двете подгрупи. От лицата с хипосоматотропизъм, започнал в детството (n = 31), едва 12,9% (n = 4) бяха с МС, докато при пациентите, при които ДРХ се е изявил след достигане на окончателния ръст (n = 57), този процент беше 35,1% (n = 20). В група Б метаболитен синдром беше доказан при 24,5% (n = 521) от участниците. От анализа бяха изключени 24 лица (1,1%) поради липса на данни относно някои от компонентите на МС, което направи невъзможна преценката за наличието му. След прилагане на точния критерий на Фишер, статистически значима разлика между двете групи (група А и група Б) по отношение на честотата на МС не беше установена (p = 0,530).

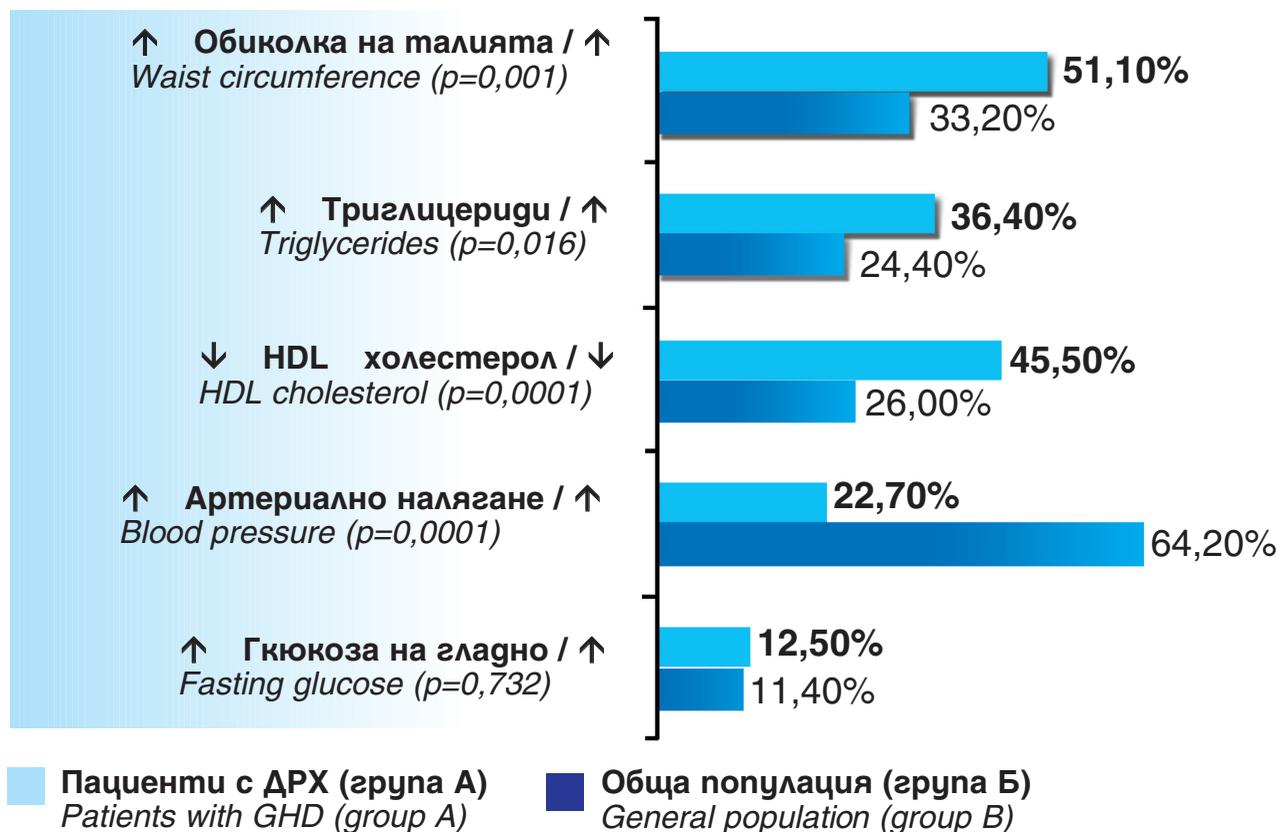
При разглеждане честотата на разп-

ростанение на компонентите на МС във всяка група поотделно (фигура 1) ясно се откроява, че при пациентите с ДРХ за развитието на МС допринасят главно повишената обиколка на талията (51,1% от пациентите) и липидните нарушения (в по-голяма степен пониженият HDL-холестерол – 45,5% срещу 36,4% за хипертриглицеридемията), докато в общата популация отчетливо превалира повишеното артериално налягане (64,2%). Спрямо него наднормената обиколка на талията и дислипидемията са с приблизително два и три пъти по-малка честота.

При по-нататъшното сравняване на честотното разпределение на компонентите на МС между двете групи, сигнификантна разлика беше налице за всички елементи, с изключение на глюкозата на гладно

Фигура 1. Честота на разпространение на отделните елементи на метаболитния синдром в двете групи изследвани лица

Figure 1. Prevalence of the MS components in both studied groups



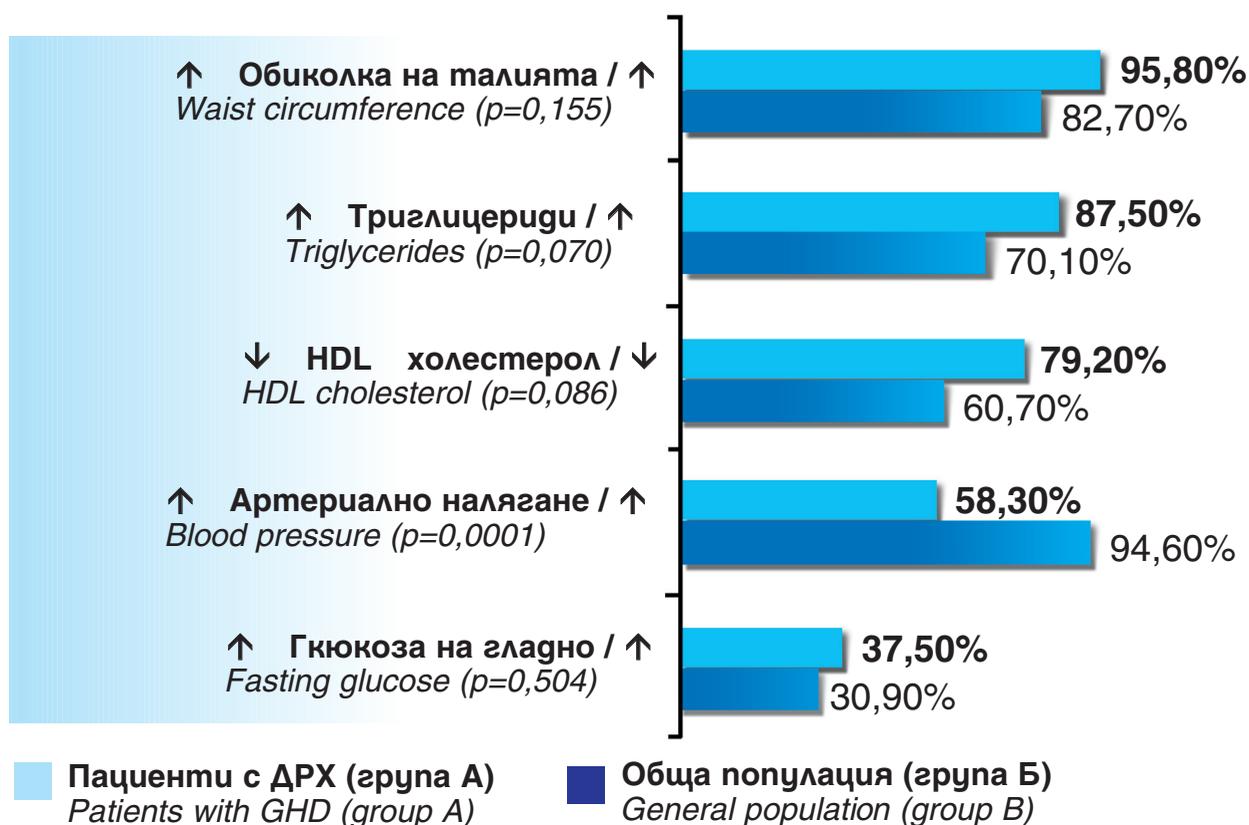
($p = 0,732$). При пациентите от група А честотата на повишена обиколка на талията, хипертриглицеридемия и ниски нива на HDL-холестерола беше значимо по-голяма (съответно: $p = 0,001$; $p = 0,016$; $p < 0,0001$) спрямо тази при лицата в група Б. Статистически значима беше разликата между двете групи и по отношение повишените стойности на артериалното налягане $> 130/85$ mm Hg ($p < 0,0001$), но по този показател по-тежко засегнати бяха лицата от група Б, при които честотата беше близо трикратно по-висока от тази при пациентите от група А (64,2% спрямо 22,7%). Разликата между двете групи се запази сигнификантна и при прилагане на критериите на СЗО за артериална хипертония (артериално налягане $> 140/90$ mm Hg) – 17,0% при пациентите с ДРХВ срещу 43,8% в контролната група.

По-нататъшният анализ на данните беше насочен само към лицата от двете групи, покриващи критериите за МС (за група А: $n = 24$, за група Б: $n = 521$). В група

А последният се характеризираше главно с повишена обиколка на талията и дислипидемия, а повишено артериално налягане и въглехидратни нарушения се срещаха значително по-рядко. В група Б водещо беше високото артериално налягане, измествайки по честота наднормената обиколка на талията и липидните нарушения. Именно повишеното артериално налягане беше единственият компонент, за честотата на който се установи сигнификантна разлика между пациентите с МС в двете изследвани групи, с превес сред лицата с МС от общата популация ($p < 0,0001$). Честотата на всички останали елементи на МС беше по-голяма, но статистически незначимо, при пациентите с МС и ДРХ (Фигура 2).

Фигура 2. Честота на разпространение на отделните елементи на метаболитния синдром при пациентите с МС в двете групи изследвани лица

Figure 2. Prevalence of the MS components in the patients with MS in both studied groups



Обсъждане

В настоящото проучване беше извършено изследване на компонентите на метаболитния синдром при две съпоставими по възраст и пол групи – пациенти с доказан ДРХВ и контролна група, участници в скринингово проучване за заболявания на щитовидната жлеза и захарен диабет (1, 2). За разлика от общата популация, където най-често срещано беше наднорменото артериално налягане, при пациентите с хипосоматотропизъм преобладаваха повишената обиколка на талията и дислипидемията. Въпреки статистически значимо по-високата честота на последните при пациентите с ДРХВ, честотата на метаболитния синдром при тях не се различаваше сигнификантно спрямо тази в общата популация. Едно от възможните обяснения за този резултат е значително по-голямата честота на наднормено артериално налягане в контролната група. Това вероятно се дължи на факта, че при основна част от пациентите с хипосоматотропизъм, а именно 86,4%, беше налице придружаващ хипокортицизъм, който (макар и компенсирани при повечето от тях) би могъл да обуславя тенденцията за по-ниски стойности на артериалното налягане.

Въпреки сходната честота на МС, налице бяха някои различия в „профила“ му при двете групи, което е в потвърждение на хипотезата за патогенетичната връзка на метаболитните отклонения при хипосоматотропизма със загубата на липолитичния ефект на РХ с последваща тенденция към наднормено натрупване на висцерална мастна тъкан.

През последните две десетилетия са публикувани редица проучвания върху сърдечно-съдовите рискови фактори при пациентите с хипосоматотропизъм. Най-голямата база данни, включваща повече от 15 000 души с ДРХВ от 31 страни, е международното епидемиологично проучване KIMS (Pfizer International Metabolic Database). Изполвайки тези данни, Abs и сътр. си поставят за цел да определят сърдечно-съдовия риск при 2589 пациента (3). Резултатите -

доказват, че неблагоприятните последици от хипосоматотропизма се отразяват основно на липидния профил, обиколката на талията и индекса на телесна маса. По отношение на артериалното налягане се налага хипотезата за нарушен циркаден ритъм с липса на нормалния нощен спад (13), а артериална хипертония е установена при 26% от изследваните лица. Анализът на този голям брой пациенти, резултатите от който показват значително сходство с нашите данни, потвърждава, че ДРХ е свързан с повишен сърдечно-съдов риск и смъртност.

Единични са обаче проучванията, сравняващи пряко честотата на метаболитния синдром при пациенти с ДРХВ с тази в общата популация, като две от тях са с дизайн сходен с този на настоящото изследване (4, 6).

В проучването на van der Klaauw и сътр. са включени 50 пациента с хипосоматотропизъм, преди и след започване на заместващо лечение с РХ. Те са сравнени с контролна група от 1062 лица, участващи в холандско популационно изследване, като метаболитният синдром е определен също по критериите на NCEP ATPIII. Честотата му при пациентите с ДРХВ е повече от два пъти по-висока спрямо тази в общата популация (38,0% спрямо 15,7%), което се дължи главно на повишеното артериално налягане, хипертриглицеридемията и висцералното затлъстяване (4). Разминаването в резултатите между това проучване и нашето биха могли да бъдат обяснени с различните характеристики на пациентите. В нашето проучване при около $\frac{1}{3}$ от лицата ДРХ се е изявил в детска възраст. Както е демонстрирано в редица публикации, честотата на МС при хипосоматотропизъм с начало в детството е значително по-малка (около 10%, в нашето проучване – 12,9%) от тази при дефицит, възникнал след завършване на растежа (16, 7, 5, 11). Ако се разгледа честотата на МС в нашето проучване само при пациентите с ДРХ, започнал след достигане на окончателния ръст (35,1%), резултатите стават напълно съ-

поставими. При сравняване честотата на МС в двете проучвания трябва да се вземе под внимание и фактът, че част от нашите пациенти са приемали в миналото или приемат и към момента на изследването субституция с РХ, докато холандските пациенти не се лекувани.

Atanasio и сътр. оценяват честотата на МС при 2531 пациента с хипосоматотропизъм, включени в Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS) – голямо международно обсервационно проучване на територията на Европа, САЩ и Канада – изходно и 3 години след започване на заместващо лечение с РХ (Humatrope; Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN) при 346 от тях (6). При пациентите от САЩ честотата на МС е значимо по-голяма спрямо контролната група (The National Health And Nutritional Examination Survey (NHANES) 1999–2000). За пациентите от Европа обаче не е намерена подходяща популация за директно сравнение, а са цитирани резултатите от епидемиологични проучвания в различни страни, които показват честота на МС от 17% (в Испания) до 27% (в Германия). На тази база е направен изводът, че най-вероятно за европейската кохорта на HypoCCS също е налице по-голяма честота на МС, т.е. отново е налице разминаване с резултатите от нашето проучване. Както споменават самите автори обаче, честотата на МС не е определена в репрезентативна извадка възрастни пациенти с ДРХ, а в кохорта от пациенти, селектирани за започване на субституция с РХ, което не може да изключи вероятността по този начин от анализа да са отпаднали пациенти с различен риск за развитие на МС. Друг фактор, който би могъл да повлияе честотата на МС в това проучване е обстоятелството, че и в него (както и в предишното цитирано изследване на van der Klaauw и сътр.) са включени само лица с ДРХ, възникнал след приключване на растежа. Освен това прагът за диагностициране на хипосоматотропизъм е максимална стойност на РХ в хода на ИТТ < 3 мкг/л (спрямо 5,1 мкг/л в нашето проучване), което предполага включването само на

пациенти с по-тежък ДРХ, обуславящ различни метаболитни отклонения.

Най-общо, при сравняването на резултатите от различните проучвания трябва бъдат отчетени неизбежните различия по отношение на: подлежащите заболявания, довели до възникването на хипосоматотропизъм; честотата на другите тропни дефицити; адекватността на заместването им; дела на пациентите, положени на лъчелечение. Основното ограничение на нашето проучване е, че поради трансверзалния му дизайн не е възможно да се направи корекция по отношение на някои други фактори, които биха могли да повлияят честотата на МС, като например: хранене, физическа активност, прием на алкохол, тютюнопушене, социално-икономически условия, фамилна анамнеза. На практика е невъзможно да се установи и доколко МС се дължи на ДРХ *per se* и доколко на евентуално налични предшестващи метаболитни отклонения.

Заклучение

Резултатите от нашето сравнително проучване показаха липса на значима разлика в честотата на метаболитния синдром при пациентите ДРХВ спрямо обща българска популация. Въпреки това при тях сигнификантно по-чести бяха висцералното затлъстяване и дислипидемията. Това предполага различна патогенеза на МС при хипосоматотропизъм, свързана най-вероятно с отпадането на липолитичния ефект на растежния хормон. За изясняване обаче, дали МС при ДРХ обуславя по-висок сърдечно-съдов риск в сравнение с МС в общата популация, е необходимо осъществяването на дългосрочни проспективни проучвания върху по-големи групи пациенти.

Дейностите по проучването са частично финансирани от МУ – София, Грант № 56/2011 год.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **А. Шинков, А-М. Борисова, Р. Ковачева, Й. Влахов, Л. Даковска.** Възрастови и полови особености на някои антропометрични показатели сред неподбрана група лица на възраст 20-94 години. *Ендокринология*, 15, 2010, 87-98
2. **А-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков и съпр.** Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. *Ендокринология XII*, 2007; 2, 68-77
3. **Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Góth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M.** Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul;155(1):79-90
4. **Agatha A van der Klaauw, Nienke R Biermasz, Edith J M Feskens^{1,2}, Marieke B Bos^{1,2}, Johannes W A Smit, Ferdinand Roelfsema, Eleonora P M Corssmit, Hanno Pijl, Johannes A Romijn and Alberto M Pereira.** The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol.* 2007 Apr; 156(4):455-62
5. **Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al.** Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-88
6. **Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, Zimmermann AG, Chanson P;** International Hypopituitary Control Complications Study Advisory Board. Prevalence of Metabolic Syndrome in Adult Hypopituitary Growth Hormone (GH)-Deficient Patients Before and After GH Replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):74-81
7. **Attanasio AF.** Childhood onset adult growth hormone deficiency and hypopituitarism: a black box. In: Webb S, Chanson PA decade of HypoCCS: the changing face of pituitary disease. Bristol, UK: *Bioscientifica Ltd*; 2008. pp. 61-71
8. **Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ & Clayton RN.** The effect of hypopituitarism on life expectancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 81 1169-1172
9. **Bengtsson B-Å.** Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism. *Growth Hormone and IGF Research* 1998; 8: (Suppl A) 480-485
10. **Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP** 1995 β -Cell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond)* 89:321-328
11. **Besson A, Salemi S, Gallati S, Jenal A, Horn R, Mullis PS, et al.** Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3664-3667
12. **Bülöw B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH & Erfurth EM.** Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 46 75-81
13. **Conceicao FL, de Rooij Mansur VA, Brasil RR & Vaisman M.** Ambulatory monitoring of blood pressure in growth hormone deficient adults. *Blood Pressure Monitoring* 2002 7 89-94
14. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* 2001 285 2486-2497
15. **Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA** 1995 Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 44:1126-1129
16. **Lim HH, Kang MJ, Yun IS, Lee YA, Shin CH, Yang SW.** Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in young adults with childhood-onset hypopituitary growth hormone deficiency. *Korean J Pediatr.* 2010 Oct; 53(10):892-7
17. **Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML;** Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609
18. **Rosén T & Bengtsson B-Å.** Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 336 285-288
19. **Svensson J, Bengtsson B-Å, Rosen T, Oden A & Johannsson G.** Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 3306-3312
20. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC & Steward PM.** Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midland Prospective Hypopituitarism Group. *Lancet* 2001 357 425-431

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ивайла Узунова

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология
Ул. Здраве №2, 1431, София, България
e-mail: dr_uzunova@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Ivayla Uzunova

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: dr_uzunova@yahoo.com

Честота и роля на рисковите фактори за изява на диабет и предиабет в българска популация

Анна-Мария Борисова, Александър Шинков, Йордан Влахов, Лилия Даковска, Тодор Тодоров

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София, България

Prevalence and Role of Risk Factors on Onset of Diabetes and Prediabetes in Bulgarian Population

Anna-Maria Borissova, Alexander Shinkov, Jordan Vlahov, Lilia Dakovska, Todor Todorov

Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases, University Hospital of Endocrinology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Резюме

Захарният диабет е значим рисков фактор за развитие на сърдечносъдово заболяване. Честотата на различните сърдечносъдови рискови фактори значително нараства с влошаване на въглехидратния толеранс.

Целта на настоящата работа е да се направи прогноза за вероятността на риска от изява на диабет според силата на отделния сърдечносъдов рисков фактор.

Материал: Проведено е трансверзално проучване с цел получаване на представителна извадка от възрастна българска популация (20-80 г.), съобразено с методологията на IDF и според последното преброяване на населението – НСИ/2011г. Отзоваха се 58,8% от поканените или общо 2032 лица, от които 1076 жени (52,9%) и

Abstract

Diabetes mellitus is a major risk factor for cardiovascular disease. The frequency of various cardiovascular risk factors significantly increases with the deterioration of carbohydrate tolerance. The aim of this work is to estimate the probability of the onset of diabetes, according to the presence of individual cardiovascular risk factors.

Materials: A transversal study was conducted to obtain a representative sample of the adult Bulgarian population (20-80 years) according to the methodology of the IDF, and according to the last census–National Statistical Institute, 2011. A total of 2032 subjects responded (58,8%), including 1076 women (52,9%) and 956 men (47,1%), average age 49,30±14,75 years. Diabetic status was defined according to the criteria of WHO, 1999. Fasting blood sugar

956 мъже (47,1%), на средна възраст 49,30 ±14,75 години. Диабетният статус е дефиниран според критериите на СЗО/1999 г. На всички участници е взета венозна кръв сутрин след 12 часа нощен глад за определяне на кръвна захар (Glucose Analyzer II, Beckman, USA). Статистическият анализ е направен с SPSS 13,0.

Резултати: За клинична изява на захарния диабет в българската популация значимо влияние оказват:

артериалната хипертония [OR-4,585, 95% CI:3,002-7,003, p<0,001],

увеличената обиколка на талията [OR-2,818, 95% CI:1,584-5,013, p<0,01],

повишените ТГЛ [OR-1,584, 95% CI:1,125-2,229, p=0,008] и ниското ниво на HDL-ch [OR-1,394, 95% CI:0,997-1,947, p=0,052],

а за предиабет – артериалната хипертония [OR-2,836, 95% CI:1,583-5,080, p<0,001] и

повишените ТГЛ [OR-2,328, 95% CI:1,384-3,916, p<0,001].

Заключение: В българската популация най-мощният рисков фактор за развитие на диабет/предиабет се явява артериалната хипертония. Не изобщо затлъстяването, а висцералното затлъстяване (доказано с повишената обиколка на талията) е вторият по сила рисков фактор за развитие на захарна болест.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, хипертония, обиколка на талията, затлъстяване, дислипидемия

Захарният диабет придобива характеристика на епидемия в света. Международната диабетна федерация (IDF) отбелязва, че през 2011 г броят на засегнатите от диабет лица е 366 милиона и прогнозира нарастване до около 552 милиона през 2030 г (5). Това тревожи както IDF, така и цялата медицинска общност и налага да се търсят причините за бурното развитие на това хронично заболяване. Вероятно те се крият в икономическото развитие и свързаната с

него нарастваща урбанизация, при което се променя стила на живот и намалява физическата активност, а нараства затлъстяването (4,17,19). Всъщност промененият стил на живот води до нарушение в баланса между размера на енергийния прием и енергийния разход с физическа активност. Понастоящем се смята, че физическата активност е намалена наполовина (13).

Results: Clinical manifestation of diabetes in Bulgarian population are significantly impacted by:

Arterial Hypertension [OR-4,585, 95% CI : 3,002-7,003, p<0,001],

increased waist circumference [OR-2,818, 95% CI:1,584-5,013, p<0,01],

elevated TGL [OR-1,584, 95% CI:1,125-2,229, p=0,008] and low levels of HDL-ch [OR-1,394, 95% CI : 0,997-1,947, p=0,052];

and the existence of prediabetes, by-Arterial Hypertension [OR-2,836, 95% CI:1,583-5,080, p<0,001] and increased TGL [OR-2,328, 95% CI :1,384-3,916, p<0,001].

Conclusion: The most powerful risk factor for developing diabetes/prediabetes in the Bulgarian population appears to be the presence of arterial hypertension. Visceral obesity (evidenced by increased waist circumference) is the second most powerful risk factor for the development of diabetes.

KEY WORDS: diabetes mellitus, hypertension, waist circumference, obesity, dyslipidemia

Захарният диабет се характеризира с хронична хипергликемия, която често се

придружава от дислипидемия, артериална хипертония и ендотелна дисфункция. Ето защо се счита, че захарният диабет е голям рисков фактор за развитието на сърдечносъдово заболяване. С напредване на възрастта честотата на диабета нараства и надминава 20% при лицата над 60-годишна възраст (2,5). В същото време честотата на различните сърдечносъдови рискови фактори (хипертония, дислипидемия) значително нараства с влошаване на възлехидратния толеранс – от нормален, през нарушен глюкозен толеранс, до захарен диабет (9).

Целта на настоящата работа е да се оцени честотата на отделните рискови фактори за клинична изява на захарен диабет в българската популация, както и силата на причинно-следствената връзка между тях т.е. да се направи прогноза за вероятността на риска за изява на диабет според силата на наличния рисков фактор.

Материал

През януари-февруари 2012 година се проведе национален скрининг за диабет в България. Проучването включва 36 гнезда от 12 региона на страната 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 е съобразен с методологията на Международната диабетна федерация за оценка на разпространението на диабета сред възрастни (20-79 години) (3). Отзоваха се 58,8% от поканените или общо 2032 лица, от които 1076 жени (52,9%) и 956 мъже (47,1%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ години (20–80 г).

Методи

След предварителен анализ с професионален статистик от Националния център за информация в медицината при предварително зададени параметри (anticipated sample size – 6% of target population; confidence level – 95%; absolute precision – 5%) бяха подбрани географските райони, гнезда-

та, метода на рандомизация, разпределението по пол и възраст с цел получаване на представителна извадка от възрастната популация (20-80г). Проучването по същество е трансверзално (cross-sectional). Статистическият анализ се съобрази с последното преброяване на населението през 2011 (1).

Всички участници в скрининга най-напред се запознаха с характера на изследването и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия и здравен статус, минали заболявания, фамиленост с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото, менструален статус, тютюнопушене. Член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло (изчислен Body Mass Index-BMI), обиколка на талията и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. Съгласно Препоръките на NICE/BHS (11) ние приехме cut-off за нормално артериално налягане до 140/90 mmHg. В същото време ние имаме предвид, но не приложихме консенсуса на IDF (6) за cut-off 130/80 mmHg при болни със захарен диабет тип 2. На всички участници е взета венозна кръв от 7,00 до 9,00 часа сутрин след 12-часов нощен глад. Бяха изключени участниците, които отказаха да им се вземе кръв – 0,09%. Диабетният статус е дефиниран според критериите на Световната здравна организация от 1999 година (18) и Rapорта на WHO/IDF от 2006 г (14). При гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l лицето е квалифицирано като диабетик. При гликемия на гладно = 7,0 mmol/l допълнително е проведен орален глюкозо-толерантен тест (oГТТ) за доказване на втора патологична точка. При гликемия на гладно между 6,1-6,9 mmol/l също е проведен oГТТ (75 g глюкоза разтворена във вода за изследване на гликемията на 120 минута) като са изключени лицата с добре компенсирани известни захарен диабет. Интерпретацията на oГТТ

е съгласно дефиницията на СЗО от 1999 г (17) и рапорта на WHO/IDF от 2006 г (14): Захарен диабет – при гликемия на 120^{та} минута $\geq 11,00$ mmol/l; Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) – при гликемия на 120^{та} минута $\geq 7,8$ mmol/l $\leq 11,00$ mmol/l; Нарушена гликемия на гладно (НГГ) – при гликемия на 120^{та} минута $< 7,8$ mmol/l;

Лабораторни методи

На всички участници е взета кръв от кубиталната вена между 7,00 и 9,00 часа сутрин след 12 часа нощен глад за определяне на кръвната захар в плазма чрез автоматизиран глюкозо-оксидазен метод, използвайки един и същи апарат – Glucose Analyzer II, Beckman (USA) и всички проби са работени от един и същи лаборант. Ежедневна калибрация и качествен контрол са провеждани съгласно инструкцията на апарата с Presinorm (Roche) – glucose $4,9 \pm 0,3$ mmol/l Presipath (Roche) – glucose $12,6 \pm 0,5$ mmol/l.

Определянето на параметрите на липидния профил е извършено на анализатор UniCel® DxС 660i System, Beckman Coulter с оригинални реактиви. Използваните методи са ензимни колориметрични тестове за тотален холестерол, ТГЛ и HDL-ch, сертифицирани по IFCC и съгласно препоръките на NCEP (The US National Cholesterol Educational Program, USA) (12).

Статистически анализ

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 или разлика между средни аритметични, 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 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. Приложисе и Multinomial Logistic Regression анализ за оценка на връзката между отделния рисков фактор и клиничната изява на захарен диабет. Изграденият модел е адекватен и статистически значим (goodness of fit $p > 0,05$, $-2 \log likelihood p < 0,05$).

Резултати

Всички анализирани променливи – артериална хипертония (АХ), увеличена талия, затлъстяване/наднормено тегло, повишен холестерол, повишени ТГЛ, намален HDL-ch са представени с броя на засегнатите лица и честотата на представяне сред цялата изследвана група (n=2032) в таблица 1. Честотата на всеки един от рисковите фактори е представен в групата на здравите, лицата с предиабет и диабет (таблица 2). На базата на данните от таблица 2 при сравнението на честотата на всеки показател сред групите на здравите, лицата с предиабет и диабетиците се получи следните зависимости:

При здравите лица честотата на АХ е 35% (617/1764), докато 84,5% от диабетиците са с АХ (164/194), $p < 0,001$. От 75 лица с предиабет 58 са с АХ (77,3%), $p < 0,001$ в сравнение със здравите лица.

Честотата на затлъстяването сред здравите е 29,9% (524/1754), докато при диабетиците е 51,6% (99/194), $p < 0,001$. От 75 лица с предиабет 38 са със затлъстяване (50,7%), $p < 0,001$ в сравнение със здравите лица.

От 1763 здрави лица 1037 са с увеличена талия (58,8%), докато от 194 диабетици 171 са с увеличена талия (88,1%), $p < 0,001$. От 75 лица с предиабет 59 са с увеличена талия (78,7%), $p < 0,001$ срещу здравите лица.

ТГЛ са повишени при 30,6% от здравите лица (539/1763), докато от 194 диабетици 100 са с повишени ТГЛ (51,5%), $p < 0,001$. От 75 лица с предиабет 44 са с повишени ТГЛ (58,7%), $p < 0,001$ срещу здравите лица.

Честотата на ниския HDL-ch сред здравите лица е 33,9% (599/1763), докато от 194 диабетици 97 са с нисък HDL (50%),

Таблица 1. Честота на захарен диабет, преддиабет, артериална хипертония, затлъстяване, наднормено тегло, увеличена талия, нисък HDL-ch, високи холестерол и ТГЛ сред изследваната група лица (n=2032)

Table 1. Prevalence of Diabetes mellitus, Prediabetes, Arterial hypertension, Obesity, Overweight, large waist, low HDL-ch, high Cholesterol and TGL in estimate group of subjects (n=2032)

Показател/Parameter	Брой лица/Number	%
Преддиабет/Prediabetes	75	3,7
Диабет/Diabetes	194	9,55
АХ/АН (>140/90 mmHg)	839	41,3
Затлъстяване/Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	660	32,7
Наднормено тегло/Overweight (BMI 25-29,99 kg/m ²)	751	37,2
Талия/Waist(>94 cm-мъже-men/>82 cm-жени-women)	1266	62,7
HDL-ch (<1,0 мъже-men; <1,3 жени-women)	1304	64,6
ТГЛ/TGL $\geq 1,7$ mmol/l	680	33,7
Холестерол/Cholesterol $\geq 5,2$ mmol/l	1370	67,8

NS. От 75 лица с преддиабет 28 са с нисък HDL-ch (37,3%), NS.

От 1763 здрави лица 895 са с повишен холестерол (50,7%), от 194 диабетика 99 са с повишен холестерол (51%), NS. От 75 лица с преддиабет 45 са с повишен холестерол (60%), NS.

Обсъждане

Захарният диабет е световен здравен проблем, който засяга популации с различно ниво на социално-икономическо развитие (10). В страните с нисък и среден доход се очаква да настъпи по-голямо увеличение на диабета – с около 70%, а в развитите страни едва с 20% за периода 2010-2030 година според оценката на Shaw JE. и сътр. (15). Прогнозата за бъдещите тенденции в развитието на диабета в развиващите се страни ще помогне в създаването на пропорционален отговор на здравната им система към диабетната епидемия. Данните от настоящото проучване на българската популация през 2012 г. показват честота на национално разпространение на захарния диабет 9,55%. За сравнение могат да се посочат данните за националното разпространение на диабета и в други източно-европейски страни – от 6,65% за Словакия до 10,57% за Полша (5), както

и данните на старите членки на Европейския съюз – от 4,8% за Италия до 8,9% за Германия (8).

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 (5). 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 (16). Това бе достатъчна причина, за да се постави въпроса относно тежестта на отделните рискови фактори за отключване на диабет в нашата популация т.е. какво ще доведе до неговото нарастване.

В работата на Jonathan E. (2003) се отбелязва честота на затлъстяване при лица с нормален глюкозен толеранс 16,2%, докато при диабетици тази честота е значитимо по-висока – 46,2%. По отношение на честотата на хипертонията (BP $\geq 140/90$ mm Hg) същите автори установяват трикратно по-висока честота сред диабетниците в сравнение с лицата с нормален глюкозен толеранс (7). Ние също установихме значитимо по-висока честота на зат-

Таблица 2. Честота на изследваните показатели сред трите групи – здрави, лица с прегуабети с гуабет
Table 1. Prevalence of estimate parameters in three groups – health, with prediabetes and with diabetes

Показател/Parameter	Здрави/Health n=1764 (86,75%)	Прегуабет/Prediabetes n=75 (3,7%)	Дуабет/Diabetes n=194 (9,55%)
АХ/АН – Да/Yes (839, 41,3%)	617 (78,3%) 617/1764 (35,0%)	58 (5,7%) 58/75 (77,3%)	164 (16,0%) 164/194 (84,5%)
АХ/АН – Не/No (1194, 58,7%)	1147 (95,3%)	17 (1,7%)	30 (3,0%)
ИТМ/ВМІ ≥30 kg/m² (661, 32,7%)	524 (79,3%) 524/1754 (29,9%)	38 (5,7%) 38/75 (50,7%)	99 (15,0%) 99/194 (51,6%)
ИТМВМІ 25-29,99 kg/m ² (751, 37,2%)	649 (86,4%)	29 (3,9%)	73 (9,7%)
ВМІ 18,5-25 kg/m ² (609, 30,1%)	581 (95,4%)	8 (1,3%)	20 (3,3%)
Талия/Waist (>94 см -мъже-men/ >82 см -жени-women) (1267, 62,7%)	1037 (81,9%) 1037/1763 (58,8%)	59 (4,7%) 59/75 (78,7%)	171 (13,5%) 171/194 (88,1%)
Талия/Waist (<94 см-мъже-men/ <82 см-жени-women) (765, 37,6%)	726 (94,9%)	16 (2,1%)	23 (3%)
ТГЛ/TGL ≥1,7 mmol/l (683, 33,7%)	539 (78,9%) 539/1763 (30,6%)	44 (6,4%) 44/75 (58,7%)	100 (14,6%) 100/194 (51,5%)
ТГЛ/TGL ≤1,7 mmol/l (1349, 66,3%),	1224 (90,7%)	31 (2,3%)	94 (7%)
Холестерол/Cholesterol ≥5,7 mmol/l (1039, 51,2%)	895 (86,1%) 895/1763 (50,7%)	45 (4,3%) 45/75 (60%)	99 (9,5%) 99/194 (51%)
Холестерол/Cholesterol ≤5,7 mmol/l (993, 48,8%)	868 (87,4%)	30 (3%)	95 (9,6%)
HDL-ch (>1,0 мъже/men; >1,3 жени/women), (1308, 64,6%)	1164 (89%)	47 (3,6%)	97 (7,4%)
HDL-ch (<1,0 мъже-men; <1,3 жени-women), (724, 35,4%)	599 (82,7%) 599/1763 (33,9%)	28 (3,9%) 28/75 (37,3%)	97 (13,4%) 97/194 (50%)

лътстването сред диабетците в сравнение с лицата с нормален глюкозен толеранс – 51,6% срещу 29,9% (p<0,001), както и по отношение на хипертонията (при cut-off на АХ ≥140/90 mmHg) над двукратно повишена честота сред диабетците в срав-

нение със здравите лица (p<0,001). Анализирайки комплексно всички изследвани в нашата работа рискови фактори установихме, че с изключение на холестерола/HDL-ch всички останали фактори – АХ, увеличена талия, затлъстяване, повишени ТГЛ са зна-

чимо по-чести при лицата със захарен диабет ($p < 0,001$).

Приложи се и Multinomial Logistic Regression анализ за оценка на връзката между отделния рисков фактор и клиничната изява на захарен диабет. Изграденият модел е адекватен и статистически значим (goodness of fit $p > 0,05$ -2 log likelihood $p < 0,05$).

За клинична изява на захарния диабет в българската популация значимо влияние оказват: артериалната хипертония [OR-4,585, 95% CI:3,002-7,003, $p < 0,001$], увеличената обиколка на талията [OR-2,818, 95% CI:1,584-5,013, $p < 0,01$], повишените ТГЛ [OR-1,584, 95% CI:1,125-2,229, $p = 0,008$] и ниското ниво на HDL-ch [OR-1,394, 95% CI:0,997-1,947, $p = 0,052$].

Рискът за клинична изява на захарния диабет при наличие на затлъстяване е оценен и чрез Likelihood ratio test [Chi-Square-5,012, $p > 0,542$], както и чрез Parameter estimates ($p > 0,752$) и не показва рискът да е значимо повишен. В същото време увеличената талия е значим рисков фактор, който 2,8 пъти повишава риска от развитие на захарен диабет. Следователно, не изобщо затлъстяването, а висцералното затлъстяване е рисковият фактор за развитие на захарна болест в нашата популация.

За клиничната изява на предиабет в българска популация значима роля играят само артериалната хипертония [OR-2,836, 95% CI:1,583-5,080, $p < 0,001$] и повишените ТГЛ [OR-2,328, 95% CI:1,384-3,916, $p < 0,001$]. Останалите рискови фактори нямат сила да повишат значимо риска за клинична изява на предиабет, а именно увеличена талия [OR-0,950, 95% CI : 0,456-1,978, $p = 0,891$], намаленият HDL-ch [OR-0,858, 95% CI : 0,512-1,438, $p = 0,561$], повишеният холестерол [OR-0,983, 95% CI : 0,543-1,782, $p = 0,956$], затлъстяването [OR-3,128, 95% CI : 0,368-26,622, $p = 0,296$].

Заклучение: В българската популация най-мощният рисков фактор за развитие на диабет/предиабет се явява артериалната хипертония. Не изобщо затлъстяването, а висцералното затлъстяване (доказано с повишената обиколка на талията) е

вторият по сила рисков фактор за развитие на захарна болест. Повишените ТГЛ и по-малко ниското ниво на HDL-ch също допринасят за развитието на нарушения в глюкозния толеранс.

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** (Сангански), **Проф. Д. Свинаров**, **Доц. С. Кривошиев**, **К. Калинов**, **Т. Тодоров**.

Технически сътрудници: **А. Попов**, **Г. Михайлов**, **К. Панчева**, **Г. Анталавичева**, **Т. Корнилова**, **С. Михайлова**, **Б. Петровска**, **Е. Блажева**, **И. Касабова**, **А. Палмарев**.

Фармацевтични компании-спонсори на Българско дружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология: **Aquachim**, **Roche-България**, **Eli Lilly/BoehringerIngelheim**, **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. **Dunstan D, Zimmet P, Welborn T, et al.** The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 829-834.
3. **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 research and Clinical Practice* 2011 (94):322-332.
4. **Hu FB:** Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011, 34(6):1249-1257.
5. **International Diabetes Federation:** IDF Diabetes Atlas. 5th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
6. **International Diabetes Federation.** Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012.
7. **Jonathan E Shaw and Donald J Chisholm.** Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust* 2003; 179 (7): 379-383.
8. **Kanavos P, van den Aardweg S, Schurer W.** Diabetes expenditure, burden of disease and management in EU5 countries. *EASD*, 12-16 Sept 2011, Portugal.
9. **Norman RJ, Masters L, Milner CR, et al.** Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1995-1998.
10. **Oliveira AF, Valente JG, Leite Ida C, Schramm JM, Azevedo AS, Gadelha AM:** Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad SaudePublica* 2009, 25(6):1234-1244.
11. **Optimising hypertension treatment:** NICE/BHS guideline implementation and audit for best practice. March 2013. *Br J Cardiol* 2013;20 (Suppl 1): S1-S16
12. **Richmond W.** Preparation and properties of cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* (12)1973, 19,1350-1356.
13. **Prentice AM, Jebb SA.** Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311: 437-439.
14. **Report of a WHO/IDF Consultation (2006).** Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, Geneva.
15. **Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ:** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87(1):4-14).
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. **Whiting D. R, Guariguata L, Weil C, Shaw J.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011(94):311-321.
18. **WHO (1999)** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva.
19. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H:** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27(5):1047-1053.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология
София – 1431, „Здраве“ №2
Медицински университет – София, България
Тел/факс: +359 2 895 62 20
E-mail: anmarbor@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, University Hospital of Endocrinology Sofia – 1431, „Zdrave“ 2 Medical University – Sofia, Bulgaria, Tel/Fax: +359 2 895 62 20
E-mail: anmarbor@abv.bg

Нови насоки във фармакотерапията на затлъстяването

Теодора Ханджиева-Дърленска¹, Калоян Таков²

¹ Катедра по фармакология и токсикология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

² School of Biomedical sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, the University of Edinburgh

New Perspectives in the Drug Treatment of Obesity

Teodora Handjieva-Darlenska¹, Kaloyan Takov²

1 Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

2 School of Biomedical sciences, College of Medicine and Veterinary Medicine, the University of Edinburgh

Резюме

Разпространението на затлъстяването нараства с бързи темпове, като последният доклад на СЗО определя заболяването като епидемия. Различни културни, генетични, поведенчески фактори, както и такива на околната среда играят роля в развитието на затлъстяването. Затлъстяването е сериозно медико-социално заболяване, което директно се свързва със захарен диабет тип 2, артериална хипертония, остеоартритни промени, различни видове рак, както и с висок риск от сърдечно-съдови заболявания. Въпреки че, генетичната предиспозиция е основен фактор, застоялият начин на живот и висококалорийната диета са много важни в развитието на затлъстяване. Настоящото лечение на заболяването включва промени в

Abstract

The prevalence of obesity is increased all over the world reaching epidemic proportions according to the WHO report. Various environmental, cultural, genetic, and behavioural factors have been identified as causative agents in this regard. Obesity is a great public concern because it is directly related to the development of diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, osteoarthritic changes, various types of cancer, and ultimately congestive heart failure. The overwhelming majority of type-2 diabetes are overweight and obese, and obesity is not only associated with insulin resistance, but also increased morbidity and mortality. Although genetic predisposition is certainly a significant contributing factor, atherogenic diet, sedentary lifestyle, and high caloric intake contribute to obesity. Current lifestyle modifications include diet and increased

стила на живот като увеличена физическа активност и ниско-енергиен хранителен режим. Нови подходи в фармакотерапията на затлъстяването са много важни за постигане на дълготрайни ефекти. Съществуващото лечение с орлистат показва умерена ефективност в дългосрочен план. Именно за това, настоящият обзор представя най-съвременните лекарства или комбинации от лекарства с обещаващи резултати в лечението на затлъстяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: затлъстяване, фармакотерапия, клинични проучвания

physical activity. New approaches in the drug treatment of obesity are very important for the long-term success. The existing treatment with orlistat shows modestly effective for a longer period. This review demonstrates the new drugs or combination of drugs with promising results in the treatment of obese patient.

KEY WORDS: obesity, drug treatment, clinical studies

Въведение

Затлъстяването е нарастващ проблем в съвременното общество – във всички популации, класи, раси и възрасти. Хроничното наднормено тегло води до съпътстващи заболявания като артериална хипертония, диабет тип 2, дислипидемия и др. В много случаи затлъстяването е причина за гореизброените заболявания, а често то ускорява процеса на прогресирането им. Диетата и промените в начина на живот се установяват и поддържат трудно и именно затова в комбинация с приемане на нискокалорични храни се търсят нови фармакологични методи за борба с наднорменото тегло.

Клинични проучвания и нови терапии **Комбинирана терапия фентермин/топирамат**

Нов вид фармакотерапия на затлъстяването е комбинираното използване на фентермин и топирамат заедно със съпътстващи диети. Фентерминът е вещество, което увеличава освобождаването на норадреналин в централната нервна система, довеждайки до т.нар. *fight-or-flight* отговор и потискане на апетита, а топираматът се използва за лечение на епилеп

сия и мигрена и от скоро при затлъстяване (6). Механизмът на действие е недоизяснен, вероятно свързан с потискане на активиращи механизми (потенциал-зависими натриеви и калциеви каналчета, AMPA/Kainate рецептори), засилване на инхибиторни механизми (GABA_A рецептори) и инхибиране на ензима карбоанхидраза (13). Синергистичните действия на двете субстанции върху нервната система предполагат използването им в комбинация. Проведени са клинични изпитвания, свързани с различните аспекти на действие и състрайчните ефекти на горепосочената комбинация (2, 6, 7, 16).

Клинично изпитване в трета фаза (CONQUER), включващо голяма група хора (≈2500 пациенти), показва положителен ефект за редуцията на телесна маса (6). Освен високия ИТМ допълнителни включващи фактори са и диабет тип 2, хипертония, високи нива на триглицериди и др., което дава възможност за подробен анализ на развитието на съпътстващите заболявания. Дозите са както следва: фентермин/топирамат: 7,5/46 гр. или 15/92 гр. Резултатите от клиничното изпитване сочат статистически значима разлика между плацебо групата и групите, използващи

фентермин/топирамат. Забелязано е и подобрене във всички антропометрични параметри, намаляване на обиколката на талията, намаляване на концентрацията на липиди и биомаркери на възпалителните процеси, както и понижаване на кръвното налягане и на показателите за диабет.

Клиничното изпитване SEQUEL продължава гореописаното CONQUER с още около една година (7). В този случай същите дози фентермин и топирамат заедно със съпътстващи диети са изследвани за дългосрочни ефекти върху наднорменото тегло и съпътстващи сърдечно-съдови и метаболитни заболявания. Резултатите показват значително и поддържано във времето намаляване на телесната маса ($P < 0,0001$ в сравнение с плацебото). Повече от 50% от третираните с комбинираната терапия пациенти достигат 10% загуба на телесна маса, а при използващите плацебо този процент е $< 12\%$. Проучването показва, че разликата в дозата на комбинираната терапия оказва минимално влияние при пациенти, намиращи се на долната граница за наднормено тегло, но по-високата доза води до загуба на значително повече телесна маса при високостепенно затлъстяване ($40 \text{ kg/m}^2 < \text{ИТМ} < 45 \text{ kg/m}^2$). В резултат на комбинираната терапия, кръвното налягане при групите, използващи фентермин и топирамат, намалява значително повече отколкото при взимашите плацебо, а нивата на триглицеридите се понижават прогресивно според дозата на терапията. След 108-седмичното проучване се установяват значително занижени концентрации на глюкоза и инсулин в кръвта, което показва подобряването на състоянието на пациентите с диабет тип 2 чрез повишаване на чувствителността към инсулин. Най-честите наблюдавани странични ефекти при SEQUEL и CONQUER са инфекции на горните дихателни пътища, констипация, парестезия, синусит и пресъхване на устата като в дългосрочен план те значително намаляват. Интересно е, че пациентите, използващи фентермин и топирамат, подобряват състоянието си при всички съпътстващи заболявания и нужда-

та от допълнителна терапия и/или увеличаването на използваната намалява значително в сравнение с пациентите, използващи плацебо.

Комбинацията фентермин/топирамат се изследва при пациенти с изразено затлъстяване ($\text{ИТМ} > 35 \text{ kg/m}^2$) (2). Дозите този път са фентермин/топирамат: 3,5/23 мг и 15/92 мг и отново са съпътствани от нискокалорийна диета. Наблюдава се прогресивна загуба на телесна маса с най-голямо отслабване при 15/92 мг, следвано от 3,5/23 мг, и накрая плацебо групата. Наблюдавани подобрения на систолното кръвно налягане, обиколката на талията и нивата на холестерола. Страничните ефекти са подобни на гореописаните при другите клинични изпитвания.

В подкрепа на добрите резултати на комбинацията фентермин/топирамат във връзка със съпътстващите заболявания е и друго клинично изпитване от втора фаза (16). То се ангажира с проверката на ефективността и безопасността на комбинираната терапия срещу обструктивна сънна апнея и връзката ѝ със затлъстяването. Проучването показва не само добри резултати в намаляването на периодите на сънна апнея и хипопнея ($P < 0,0084$ в сравнение с плацебото), но и статистически значима пряка връзка на подобреното състояние със загубата на телесна маса ($P < 0,0003$).

Комбинираните терапии са все по-често използвани във връзка с редица заболявания. В някои случаи подобриенето при пациенти, подложени на такъв вид лечение, е значително по-изразено в сравнение с използването само на един препарат. При пациентите със затлъстяване регулирането на съпътстващите заболявания с две активни лекарствени вещества се оказва недостатъчно и често това създава допълнителни проблеми. Решение в случая е терапия с три активни вещества и клинични проучвания за действието на такъв вид комбинации показват добри резултати (12). Развитието на комбинираните терапии води до овладяване на състоянието на гореописаните пациенти.

Лираглутид – поддържане на телесната маса

Друг вид терапия е лечението с лираглутид. Лираглутидът е аналог на глюкагон-подобен пептид 1, който повишава секрецията на инсулин и инхибира секрецията на глюкагон и се използва при лечение на диабет тип 2 (11, 15). Наскоро проведено клинично изпитване на лираглутид (3мг/ден) в трета фаза изследва ефекта за поддържането на редуцирана телесна маса (15). След края на изпитването е установено не само поддържане на теглото без наддаване, но и статистически значима разлика в допълнителната редукция на телесната маса при пациентите, използващи лираглутид, и тези, използващи плацебо. Освен това ИТМ, обиколката на талията и систолното кръвно налягане също намаляват значително. След спиране на лечението е установено повишаване на теглото, което е по-малко изразено при пациентите, използвали лираглутид, отколкото при тези на плацебо. Безопасността също е изследвана и е установено наличие на гастро-ентерологични проблеми при пациентите на лираглутид като гагене, констипация или диария.

Лоркасерин и дапаглифлозин – дългосрочни ефекти

Едно от малкото лекарства, одобрени понастоящем за използване при затлъстяване е лоркасерин. Това е селективен агонист на серотониновия рецептор 2С и вероятно потиска апетита, действайки в централната нервна система (14). Изпитване за влиянието му върху редукцията и поддържането на телесната маса показва добри резултати (14).

Терапията с дапаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 се оказва решение не само за тази болест, но и за наднормено тегло (4). Дапаглифлозин е селективен инхибитор на Na^+/Gl симпортер 2, който се експресира в проксималните извити каналчета на нефроните, и действията му са свързани с инхибирането на обратното всмукване на глюкоза в кръвта и освобождаването на голямо количество с урината, което води до намаляване на кръвната захар (5). Повишаването на осмотичното на-

лягане в урината, поради повишеното съдържание на глюкоза предизвиква освобождаване на по-голямо количество течност от тялото и до енергийни загуби, водещи до загуба на телесна маса (4). Двугодишно клинично изпитване в Северна, Централна и Източна Европа (включително България) при пациенти с диабет тип 2 сочи дългосрочните ефекти на дапаглифлозин (10мг/ден) върху организма и възможните страничните ефекти (4). Установено е трайно намаляване на гликемията, на телесната маса, обиколката на талията, мастната маса, както и незначителен страничен ефект, свързан с нарушения на минералния баланс (калций и фосфор) и костната плътност. Тези резултати са обещаващи за бъдещото използване на субстанцията при терапия за намаляване на наднормено тегло и/или диабет тип 2.

Проучване върху наши хранителни добавки

Серията *Биокорект+* включва хранителни добавки, които съдържат пчелни продукти (прополис и др.) и български билки (зърнастец, слез, ленено семе, резене и др.), съдържащи разнообразни биоактивни вещества. Проучване върху ефекта от прилагане на *Биокорект+* Универсал при лечение на лица с наднормено тегло показва добри резултати (1). След двумесечно приложение на продукта е установено статистически значимо намаляване на телесната маса с 6,08 кг, на обиколката на талията с 9 см, както и редукция на мастната маса за сметка на активната телесна маса. В допълнение се наблюдава и подобрене на психотонуса и общото състояние на пациентите. Гореизброените параметри са тясно свързани със съпътстващи сърдечно-съдови и метаболитни лезии. Подобренето им оказва положително влияние не само върху телесната маса, но и върху цялостното здравословно състояние на пациентите. Механизмът на действие на *Биокорект+* е неизяснен, като се предполага, че биоактивните вещества в билките и пчелните продукти влияят на нивата на хормоните грелин и обестатин, отделяни от стомашната лигавица (1, 8). Грелинът се

отделя в стомаха и сигнализира в *nucleus arcuatus* на хипоталамуса, възбуждайки апетита (9, 10). Обестатинът се кодира от същия ген, кодиращ грелина, и предполагаемо двата имат антагонистични действия (9, 18). Серията *Биокорект+* би могла да има положителни ефекти не само във връзка със затлъстяването, но и с евентуално съпътстваща артериална хипертония, дислипидемия, артроза, холелитиаза или хроничен стрес (1).

Предклинични етапи на проучване на фармакотерапевтични средства срещу затлъстяване

Редица фармакотерапевтични средства са в предклинични етапи на проучване и нови таргетни молекулни системи се обсъждат регулярно (3). Сигналната система на лептина е една от тях. Лептинът е хормон, отделян от мастната тъкан, който сигнализира в хипоталамуса и индуцира усещане за ситост, потискайки апетита (9). При затлъстяване се наблюдава завишено количество лептин, както и понижена чувствителност към него. Макар и смятан за обещаваща терапия, използването на лептин често не дава резултати именно заради понижената чувствителност и високите нива на хормона при пациенти с наднормено тегло. Затова се търсят алтернативни терапевтични средства, които да инхибират/активират други метаболитни пътища и/или невронни сигнални системи. Такива са меланокортиновата система, системата на неврпептид Y, антагонисти на канабиноидните рецептори тип 1, агонисти на серотониновия рецептор 2C (вж. по-горе – лоркасерин), антагонисти на серотониновия рецептор 6, субстанции, повишаващи сигналите за ситост в мозъка, инхибитори на допаминовия и норадреналиновия транспортер, агонисти на β 3-адреноцепторите, агонисти на рецептора на тироидните хормони и комбинации от различни терапии (3, 9). Интересен пример от скорошни проучвания е протеинът *Eras1* (*Exchange Protein Directly Activated by Cyclic AMP Isoform 1*). *Eras1* е вътреклетъчен рецептор, който свързва сигналната молекула цАМФ и предполагаемо

е важен физиологичен регулатор (17). Мишки с делетиран ген, кодиращ *Eras1* протеина, са изследвани и е установена завишена резистентност към индуцирано затлъстяване при диета с високо съдържание на мазнини, по-добра чувствителност към лептин в *nucleus arcuatus* на хипоталамуса и същевременно понижаване на нивата на лептин в кръвта при *Eras1-knockout* мишки за разлика от дивия тип (17). При използване на *Eras1* антагонист също е установена повишена чувствителност към лептин и понижени нива на лептин в плазмата. Това предклинично проучване отваря възможност за разработване на ново и по-ефективно лекарство в борбата със затлъстяването.

Заключение

Фармакотерапията става все по-актуална в борбата срещу затлъстяването. Спазването на диети и рязката промяна в начина на живот се толерират трудно от пациентите с наднормено тегло или се оказват недостатъчно ефективни. Именно затова като алтернатива се търсят нови лекарствени продукти или хранителни добавки, които да модулират метаболизма, да потиснат апетита или да доведат до усещане за ситост. Новостите са свързани освен с откриване на лекарства и с комбинирането на различни вече наложени се медикаменти и използването на няколко активни съставки с цел да се засили действието или да се избегне употребата на висока доза на някои от тях, които имат изразени странични ефекти. Комбинацията фентермин/топирамат е доказано активна в серия от клинични изпитвания, лираглутидът е подходящ за превенция от възстановяване на теглото след лечебна редукция на телесната маса, а лоркасеринът и дапаглифлозинът са обещаващи за дългосрочно лечение на наднормено тегло. Хранителните добавки с прополис също показват добри резултати. Предклиничните проучвания идентифицират редица нови таргетни молекули, каскади и системи, които могат да бъдат модулирани с лекарствени продукти. Всичко това са сигурни стъпки в търсенето на лек срещу затлъстяването.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ханджиева – Дърленска, Т., М. Пенков, М. Блажева, В. Славчева. Фармакологични и антропометрични проучвания върху ефекта на пчелни продукти и билкови екстракти при профилактика и лечение на обменни заболявания. *GP News*, 2013, 15-17.

2. Allison, D.B., K.M.Gadde, W.T.Garvey, C.A.Peter-son, M.L.Schwiers, T.Najarian, P.Y.Tam, B.Troupin, W.W.Day. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity*, 20, 2012, 330–342.

3. Aronne, L.J., Z.D.Thornton-Jones. New targets for obesity pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 81, 2007, 748–752.

4. Bolinder, J., Ö. Ljunggren, L.Johansson, J. Wilding, A.M. Langkilde, C. D. Sjöström, J. Sugg, S. Parikh. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, Aug 1. doi: 10.1111 /dom. 12 189. [Epub ahead of print]

5. Borghese, M., M. Majowicz. Inhibitors of Sodium/Glucose Cotransport. *Drugs of the Future* 34, 2009, 297–305.

6. Gadde, K.M., D.B.Allison, D. H. Ryan, C. A Peter-son, B. Troupin, M. L. Schwiers, W.W. Day. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377, 2011, 1341 –1352.

7. Garvey, W. T., D. H. Ryan, M. Look, K.M. Gadde, D.B.Allison, C.A.Peter-son, M.Schwiers, W.W. Day, C.H. Bowden. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 2012, 297–308.

8. Handjiev Sv. Bulgarian experience in the treatment of obesity. *8th ISORD*, 2009, 32-34

9. Handjieva-Darlenska T., N. Boyadjieva. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis; Adipose tissue as an endocrine organ. In: *Obesity: pharmacotherapy and pharmacogenetics. Publishing house „Simel Sofia“*, 2007, 57-78; 81-101.

10. Kojima, M., K. Kangawa. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 85, 2005, 495–522.

11. Kreymann, B., M. A. Ghatei, G. Williams, S.R. Bloom. Glucagon-Like Peptide-1 7-36: a Physiological Incretin in Man. *Lancet*, 330, 1987, 1300–1304.

12. Roth, E.M., S.Oparil, M.Melino, J.Lee, V.Fernandez, R. Heyrman. Olmesartan/Amlodipine/Hydrochloroth-

iazide in Obese Participants With Hypertension: A TRINITY Subanalysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 15, 2013, 584–592.

13. Shank, R.P., J. F. Gardocki, A.J. Streeter, B.E. Maryanoff. An Overview of the Preclinical Aspects of Topiramate: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Mechanism of Action. *Epilepsia*, 41, 2000, 3–9.

14. Smith, S. R., N.J. Weissman, C. M. Anderson, M. Sanchez, E. Chuang, S. Stubbe, H. Bays, W. R. Shanahan. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England Journal of Medicine*, 363, 2010, 245–256.

15. Wadden, T.A, P. Hollander, S. Klein, K. Niswender, V.Woo, P. M. Hale, L. Aronne. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity*, 2013, Sep 3. doi: 10.1038/ijo.2013.148. [Epub ahead of print]

16. Winslow, D.H., C.H. Bowden, K. P. DiDonato, P.A. McCullough. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of an Oral, Extended-Release Formulation of Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Obese Adults. *Sleep*, 35, 2012, 1529–1539.

17. Yan, J., F.C. Mei, H.Cheng, D.H.Lao, Y.Hu, J. Wei, I. Patrikeev, D.Hao, S.J. Stutz, K.T. Dineley, M. Motamedi, J. D. Hommel, K.A.Cunningham, J. Chen, X. Cheng. Enhanced Leptin Sensitivity, Reduced Adiposity, and Improved Glucose Homeostasis in Mice Lacking Exchange Protein Directly Activated by Cyclic AMP Isoform 1. *Mol. Cell. Bio.*, 33, 2013, 918–926.

18. Zhang, J.V., P.-G.Ren, O. Avsian-Kretschmer, C.-W. Luo, R. Rauch, C.Klein, A.J.W. Hsueh. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science*, 310, 2005, 996–999.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Теодора Ханджиева-Дърленска, гм

ул. Здраве 2

1431 София

Ел. адрес: teodora@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Teodora Handjieva-Darlenska, MD, PhD

2, Zdrave, Str.

1431 Sofia

E-mail: teodora@abv.bg

Оценка на сърдечно-съдовия риск на DPP-4 инхибиторите при пациенти със захарен диабет - тип 2

Лъчезар Б. Лозанов

Ендокринно отделение, Токуда Болница, София

Evaluation of the Cardio-Vascular Risk of DPP-4 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus - Type 2

Lachezar B. Lozanov

Endocrine Department, Tokuda Hospital Sofia

Резюме

Сърдечно-съдовата безопасност е основно изискване при разработването и клиничното приложение на новите препарати за лечение на захарния диабет тип 2 (ЗД тип 2). Редица по-нови проучвания показват, че широко използваните сулфанилурейни препарати (СУП) са свързани с повишен риск за сърдечно-съдова смъртност (1, 2). Същото е доказано със сигурност за някои препарати от групата на тиазолидиндионите, както е розиглитазонът (3). Понастоящем, на преден план се обсъжда потенциалният сърдечно-съдов (СС) риск при прило-

Abstract

The cardiovascular safety is a main requirement in development and clinical practice for all new antihyperglycemic agents used for treatment of T2DM. A number of clinical trials are showing that widely used SUs increase CV risk and CV mortality. The same has been suggested for Rosiglitazone. Currently has been discussed assessment of CV risk when GLP- RA and DPP-4 inhibitors. Even though both: GLP- RA and DPP-4 inhibitors have physiological mode of action they differ significantly in pharmacokinetic parameters. Recent clinical trials are reporting cardiovascular safety for Saxagliptin and Alogliptin.

жение на рецепторните миметици и аналозите на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1), както и на инхибиторите на дипептил-пептидазата (DPP-4). Макар инсулиноотропните свойства на двата типа медикаменти да са сходни, те се различават значимо по фармакокинетичните си характеристики, както и по извънтаргетните си ефекти. Последни проучвания доказват, че два от представителите на DPP-4 инхибиторите: Saxagliptin и Alogliptin са безопасни от гледна точка на сърдечно-съдовия риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет – тип 2, сърдечно-съдов риск, DPP-4инхибитори

Към 2013 година над 382 милиона души в света са с диагностициран захарен диабет (1), при тенденция за прогресивно нарастване до 592 милиона към 2035 год.(1). Около 90% от случаите са със ЗД-тип 2, свързан с най-малко удвояване на риска за смърт, главно от сърдечно-съдови заболявания, ССЗ (2,3). Редица терапевтични средства – антиагрегантни, липидопонижаващи и антихипертензивни (7), намаляват сърдечно-съдовия риск, свързан с остър коронарен синдром, инсулт, сърдечна недостатъчност или аритмии (4,5,6,7). Това обоснова мястото им в съвременните терапевтични схеми за лечение на СС рискови фактори при пациентите със ЗД тип 2 (9).

Многократно е демонстрирано, че подобреният контрол на кръвната захар намалява риска и забавя развитието на макро-ангиопатията, както и на микроангиопатичните усложнения на диабета (8). В тази връзка, основна цел на глюкозопонижаващите средства и определящ критерий за одобрение от регулаторните власти на нов противодиабетен медикамент винаги е бил подобреният контрол на кръв-

KEY WORDS: obesity, drug treatment, clinical studies

ната захар, типично оценяван като снижение концентрацията на хемоглобин А1с (HbA_{1c}) за относително кратък терапевтичен период, обикновено 6 месеца. Поради тясната връзка между концентрацията на HbA_{1c} и СС риск, а също убедителните доказателства от клинични проучвания, че подобреният контрол на кръвната захар забавя прогресията на сърдечно-съдовите усложнения (10), регулаторните власти и професионалните гружества разчитаха на този сурогатен индекс за стойностите на кръвната захар като основа за одобрението на медикаменти и цел на лечението на ЗД тип 2. Това е основанието за одобрение на повечето противодиабетни средства без наличие на ясни и дългосрочни доказателства относно тяхната СС безопасност.

В последните години бяха натрупани редица данни, че някои от използваните противодиабетни медикаменти увеличават значимо сърдечно-съдовия риск. (16, 20). Така например, някои наблюдателни проучвания говорят за възможен повишен риск за СС смъртност при употреба на СУП (1,12). В САЩ тези препарати са с пре-

дупреждане, отнасящо се до целия клас (13), като някои проучвания говорят за наличието на нежелани СС ефекти, а други за липса на такива (21).

Тиазолидиндионите бяха въведени като глюкозопонижаващи медикаменти с благоприятен ефект върху инсулиновата чувствителност и потенциален благоприятен ефект върху риска за развитие на СС заболявания. Първоначалният ентузиазъм по отношение на този лекарствен клас, обаче, бързо бе охладен от резултатите от няколко клинични проучвания. Същите установиха, че приемът на розиглитазон и пиоглитазон е свързан с повишена заболяемост от застойна сърдечна недостатъчност, което доведе до предупреждение срещу употребата на тези медикаменти при пациенти с оформена застойна сърдечна недостатъчност (16). Проведен по-късно мета-анализ на резултати от клинични проучвания е установил повишен риск за развитие на инфаркт на миокарда и смърт от СС заболяване във връзка с приема на розиглитазон, макар следващ мета-анализ и други студии да не са повторили този резултат (17, 18, 19).

В резултат на тези данни оценката на СС риск днес излиза на преден план при въвеждане в употреба на препаратите за лечение на ЗД тип 2, действащи по нови механизми. В най-висока степен това се отнася за DPP-4 инхибиторите и GLP-1 миметиците/аналозите. Макар инсулинотропните свойства на тези медикаменти да са сходни, те се различават значимо по фармакокинетичните и фармакодинамичните си свойства, както и по извън-таргетните си ефекти (15). Смъртността във връзка с приема на тези медикаменти и нетната полза от приложението им по отношение на СС инциденти са обект на оживени дебати.

От друга страна, три дългосрочни проучвания, сравняващи интензифициран със стандартен контрол на кръвната захар, не само не успяха дефинитивно да докажат подобряване на макроангиопатичните усложнения с подобряване на контрола

на кръвната захар, но дори 2 от тях побдигнаха въпроси относно повишаване на смъртността при интензифициран контрол на кръвната захар (22).

Във връзка с това Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) ревизира процеса на одобрение на всички противодиабетни терапии така, че да изисква проучванията във фаза II/III да продължават след 6-ия месец, да включват високорискови пациенти и щателно да събират предварително уточнени данни за СС заболявания с цел да се изключи повишаване на относителния риск при приложението на новия медикамент. В зависимост от резултатите от програмата за клинични проучвания преди получаването на одобрение може да е необходимо постмаркетингово проучване за оценка на СС резултати (23).

През 2008 г. FDA постави регулаторно изискване към всички нови, вече регистрирани в САЩ, антидиабетни терапии да проведат постмаркетингови проучвания, за да докажат дефинитивно, че те не увеличават СС риск при пациенти със ЗД тип 2.

В Таблица 1 са представени проучванията с приложение на DPP-4 инхибитори, които адресират като цяло високорисковата за СС събития популация пациенти със ЗД тип 2. Между тези проучвания са налице различия както по отношение на броя пациенти, включени в конкретното проучване, така и по отношение на изходните стойности на HbA_{1c} (Табл. 1).

Докато TECOS и CAROLINA залагат като включващ критерий стойности на HbA_{1c} до 8,0%, респ. 8,5%, EXAMINE и SAVOR допускат включването на пациенти и с още по-лош гликемичен контрол – HbA_{1c} съответно 11% и 12%. Що се касае до възрастовия диапазон на популацията, EXAMINE се откроява с това, че се насочва към една по-ниска възрастова граница – над 18 годишна възраст (въпреки че средната възраст на пациентите в проучването обяснимо е 61г.), докато останалите са изцяло насочени към популацията над 40 г. възраст. Четирите проучвания включват целия СС континуум, като SAVOR и

Таблица 1. Проучвания на ефектите DPP-4 инхибиторите върху сърдечно-съдовата система
Table 1. Studies of DPP-4 inhibitors effects on the cardio-vascular system

Инхибитори на DPP-4/ <i>DPP-4 inhibitors</i>	Клинично проучвания <i>Clinical studies</i>	Планиран брой пациенти/ <i>Expected patients (n)</i>	Очакван срок за приключване на проучването <i>Expected term of observation</i>	Статистически Анализ <i>Statistics</i>	Първична или вторична превенция/ <i>Primary or secondary prevention</i>
Ситаглиптин <i>Sitagliptin</i>	TECOS	14 000	12/2014	<i>Non-inferiority</i>	Вторична/secondary
Саксаглиптин <i>Saxagliptin</i>	SAVOR-TIMI 53	16 500	5/2015**	<i>Superiority</i>	и двете/both
Алоглиптин <i>Alogliptin</i>	EXAMINE	5400	12/2014**	<i>Non-inferiority</i>	Вторична/secondary
Линаглиптин <i>Linagliptin</i>	CAROLINA	6000	9/2018	<i>Non-inferiority</i>	и двете/both

- **SAVOR & EXAMINE са докладвани по-рано на ESC 02/09/2013& EASD 26/9/2013 поради достатъчен брой на наблюдаваните събития /
- **SAVOR & EXAMINE have been reported the first on the ESC 02/09/2013& EASD 26/9/2013 by reason of a sufficient number of examined events

CAROLINA са насочени към пациенти със ЗД тип 2 и допълнителни рискови фактори или установено СС заболяване, TECOS ще установи дали е повишен риск от приложението на ситаглиптин при един потесен контингент пациенти – тези с документирано СС заболяване, докато наскоро приключилото проучване EXAMINE насочва вниманието върху ефектите на алоглиптин при пациенти, които неотдавна са достигнали кулминацията на атеросклеротичния процес.

Към настоящия момент са публикувани резултатите на двете проучвания.

В проучването SAVOR (Фиг. 1) бяха включени 16 492 пациента със ЗД тип 2 и анамнеза за СС инциденти или повишен риск, които са рандомизирани в 2 групи: на лечение със саксаглиптин или плацебо. Проследяването е средно 2,1 години (24). В хода на проучването е било допустимо изследователите да коригират дозите на другите медикаменти, включително и на антихипергликемичните медикаменти (24).

Първичният проследяван показател е бил съчетан, включващ СС смърт, инфаркт на миокарда и исхемичен инсулт (24).

Събитие, влизащо в състава на първичния проследяван показател, е настъпило при 613 пациента в групата на саксаглиптин и при 609 пациента в групата на плацебо (съответно 7,3% и 7,2% според 2-годишна екстраполация по Kaplan-Meier; относителен риск за саксаглиптин 1,00; 95% доверителен интервал [CI] 0,89 до 1,12; P=0,99 за превъзходство; P<0,001 за липса на не-инфериоритет). Резултатите от анализа на пациентите, изпълнили изискванията на протокола („on-treatment“ анализ) са били сходни (относителен риск 1,03; 95% CI 0,91 до 1,17). 24

Компонент на главния вторичен проследяван показател, включващ СС смърт, инфаркт на миокарда, инсулт, хоспитализация за нестабилна ангина, коронарна реваскуларизация или сърдечна недостатъчност, е настъпил при 1059 пациента в групата на саксаглиптин и при 1034 пациента

Фигура. 1. Дизайн на проучването SAVOR
Figure 1. Study design SAVOR

SAVOR: Дизайн/Study design

n = 16,492 patients

Установен ЗДТ2 и СС заболяване (вторична превенция) или множество СС рискови фактори (първична превенция) *Documented type 2 diabetes established CVD (secondary prevention) or multiple CV risk factors (primary prevention)*

Saxagliptin
2,5 or 5 mg/day

Рандомизирани 1:1 двойно-сляпо
Дозов режим базиран на eGFR
Всички останали антидиабетни терапии по преценка на лекуващият лекар/
Randomised 1:1 DOUBLE BLIND; Dosing based on eGFR; All other diabetes therapy per treating doctors

Placebo

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ
 • Събитийно
 • 1,040 събития са необходими за достоверност на проучването
 DURATION
 • Event-driven
 • 1049 events required to power study

Follow-up every 6 months/
Визита на всеки 6 месеца

Последна визита

Основна крайна цел
 • СС смърт
 • нефатален МИ
 • нефатален исхемичен инсулт
 Primary endpoint:
 • CV death
 • non-fatal MI
 • ischemic stroke

в групата на плацебо (съответно 12,8% и 12,4% според 2-годишна екстраполация по Kaplan–Meier; относителен риск 1,02; 95% CI 0,94 до 1,11; P=0,66) ((24).

За лечение на сърдечна недостатъчност са хоспитализирани повече пациенти от групата на саксаглиптин, отколкото от групата на плацебо (3,5% срещу 2,8%; относителен риск 1,27; 95% CI 1,07 до 1,51; P=0,007). Саксаглиптин е редуцирал развитието и прогресията на микроалбуминури-

ята, въпреки че не е ясно дали наблюдаваната промяна би се асоциирала с последващо намаляване на СС и бъбречни усложнения. Честотата на развитие на остър и хроничен панкреатит е била сходна в двете групи (остър панкреатит – 0,3% в групата на саксаглиптин и 0,2% в групата на плацебо; хроничен панкреатит – съответно <0,1% и 0,1% за двете групи) (24).

Авторите посочват, че саксаглиптин не води до повишаване или намаляване на чес-

мотата на исхемичните инциденти, макар хоспитализациите за лечение на сърдечна недостатъчност да се увеличават (24). В тази връзка се провеждат допълнителни субанализи, които се очаква да се докладват на годишния конгрес на American Heart Association (AHA) през м.11/2013 г.

Проучването EXAMINE оценява СС събития при лечение с алоглиптин в сравнение с плацебо при пациенти със ЗД тип 2, преживели наскоро остър коронарен синдром (25). В проучването са рандомизирани пациенти със ЗД тип 2 и остър инфаркт на миокарда, или нестабилна ангина, наложили хоспитализация през предшестващите 15 до 90 дни, които получават алоглиптин или плацебо в допълнение към антихипергликемичната и СС си терапия. Проучването е двойно-сляпо, за доказване на не-инфериоритет, с предварително зададена граница на не-инфериоритет от 1,3 за относителния риск на първичния проследяван показател, включващ смърт от СС заболяване, не-фатален инфаркт на миокарда или не-фатален инсулт. Рандомизираните в проучването 5380 пациента са били проследени за период средно 18 месеца. Инцидент, влизащ в състава на първичния проследяван показател, е настъпил при 305 пациента, разпределени в групата на алоглиптин (11,3%) и при 316 пациента, разпределени в групата на плацебо (11,8%) (относителен риск 0,96; горна граница на егностранния доверителен интервал 1,16; $P < 0,001$ за не-инфериоритет) (25).

В групата на лечение с алоглиптин стойностите на HbA_{1c} са били значимо пониски, отколкото в групата на плацебо (средна процентна разлика – 0,36 пункта; $P < 0,001$). Случаите на хипогликемия, рак, панкреатит и започване на хемодиализа са със сходна честота в групите на алоглиптин и плацебо. Авторите посочват, че при лечение с алоглиптин на пациенти със ЗД тип 2, преживели наскоро остър коронарен синдром, честотата на развитие на значими нежелани СС инциденти не е повишена, отколкото при прием на плацебо (25).

С публикуване на резултатите от SAVOR и EXAMINE започнаха да се изясня-

ват и отговорите на поставените въпроси, касаещи СС ефекти на отделните представители на групата на DPP-4 инхибиторите (25). Всъщност, преди тези данни да станат достъпни имаше значителни дискусии около възможността DPP-4 инхибиторите да оказват благоприятни ефекти върху СС система (26,27). Наскоро метаанализи на клинични проучвания са демонстрирали по-нисък риск от големи СС събития при DPP-4 инхибитори в сравнение с други класове антидиабетни медикаменти (28,29). Ограниченията на тези проучвания обаче са с твърде кратката продължителност (< 6 месеца в повечето случаи), нисък брой на събития, липса на уеднаквяване и удостоверяване на СС крайни точки и сравненията на DPP-4 инхибиторите както с плацебо, така и с активни агенти, някои от които дори се асоциират с повишаване на СС заболяемост и смърт (25).

Предстои да получим отговорите на въпроса за СС безопасност на два други представители на този клас медикаменти – ситаглиптин и линаглиптин, съответно от проучванията TECOS и CAROLINA през следващите няколко години.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **IDF Diabetes Atlas, Sixth edition**, 2013; [www.idf.org/diabetesatlas/Prevalence and projections,pp 32-34](http://www.idf.org/diabetesatlas/Prevalence%20and%20projections,pp%2032-34)
2. **Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al.** Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119:1728-35.
3. **Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.** Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
4. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.** Heart Disease and Stroke Statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. December 15, 2010 2011: CIR.0b013e3182009701.

КНИГОПИС/REFERENCES

5. **Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
6. **Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al.** Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625-8.
7. **Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.** Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
8. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
9. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1): S11-61.
10. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
11. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.,** Medical management of hyperglycemia in T2DM: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy, *Diabetologia* 2009;52:17-30
12. **Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al.,** Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with T2D prescribed oral antidiabetes drugs *BMJ* 2009; 339:b4731. doi:10.1136/bmj. b4731
13. **Code of Federal Regulations** Title 21, volume 5 Accessed 24 March 2012
14. **FDA** <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/press/Announcements/2010/ucm226975.htm> Accessed 24 March 2012
15. **Addison D, Aguilar D.;** Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:115-122
16. **Lago RM, Singh PP, Nesto RW** Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and T2D given thiazolidindiones: a meta-analysis of randomized clinical trials, *Lancet* 2007;370:1129-36
17. **Nissen SE, Wolski K,** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes *N Eng J Med* 2007;356:2457-71
18. **Home PD, Pocock SL, Beck-Nielsen H et al.,** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for T₂D (*RECORD* *Lancet* 2009;3
19. **Diamond GA, Bax L, Kaul S,** Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007;147:578-81
20. **Turner RC, Holman RR, Stratton IM et al.,** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2D; *Lancet* 1998; 352: 854-65
21. **Bell DSH,** Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *Can Med Assoc J* 2006;174:185-6
22. **Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al.;** Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT *Circulation* 2009; 119:351-7
23. **Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research).** Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Available <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed January 19, 2011.
24. **Scirica BM, Deepak LB, Braunwald E. et al.,** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with T₂DM; *N Eng J Med* 2013, 1-9, doi:10.1056/NEJMoal 307684
25. **White W, Cannon Ch, Heller S et al.,** Alogliptin after acute coronary Syndrome in patients with T₂D; *N Eng J Med* 2013,1327-1335
26. **Ussher JR, Drucker DJ.** Cardiovascular biology of the incretin system; *Endocr Rev* 2012; 33:187-215
27. **Jose T, Inzucci SE** Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors, *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:109-16
28. **White WB, Pratley R, Fleck P, et al.,** Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes metab* 2013;15:668-73
29. **White WB, Bkris GL, Bergenstal RM et al.,** Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with T₂DM and acute coronary syndrome (EXAMINE) *Am Heart J* 2011;162:620-6

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

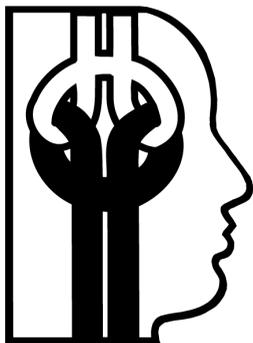
Д-р Лъчезар Лозанов

Токуда болница София
бул. Н. Вапцаров 51б, София 1407
E-mail: l.lozanov@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Lachezar Lozanov

Tokuda Hospital Sofia
51b N.Vaptsarov Blvd, 1407 Sofia, Bulgaria
E-mail: l.lozanov@abv.bg



Общо отчетно-изборно събрание на Българско дружество по ендокринология (БДЕ)

На 16 ноември 2013 година се проведе Общо отчетно-изборно събрание на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) в зала Европа на хотел Принцес, „Мария Луиза“ №131, София. Присъстваха 83 члена на БДЕ.

За Председател на Отчетно-изборното събрание бе избрана Проф. Сабина Захарева, която ръководи протичането му. Бяха избрани Комисия по предложенията и Комисия по избора

Направи се отчет за периода 20 февруари 2010 г.–16 ноември 2013 г. Доклади изнесоха: Проф. Анна-Мария Борисова (Отчетен доклад на Управителния съвет на БДЕ), Проф. Боян Лозанов (Отчетен доклад на главния редактор на сп. Ендокринология) и Проф. Михаил Боянов (Отчетен доклад на Ревизионната комисия). Подробен анализ на работата на Ръководството на БДЕ направи Проф. А-М. Борисова, която обобщи накрая изпълнените задачи:

Представи се пред Общото отчетно-изборно събрание писмо от Министерство на здравеопазването, изпратено въз основа на писмено оплакване на група педиатри. На базата на същото и последвалите дебати по този случай се предложи да бъде създадена Комисия по етика към БДЕ. След обсъждане и консултация с юрист-консулта на БДЕ беше взето следното решение:

1. По принцип Комисията по етика трябва да бъде независима от Управителния съвет на БДЕ;

2. Изборът на Председателя и състава на Комисията по етика трябва да се прави от Общото събрание на БДЕ;

3. При излизането на съобщението в Държавен вестник с дневния ред за провеждане на настоящото Отчетно-изборно събрание не се е имало предвид създаването на такава комисия и липсва такава точка, а идеята възниква едва след получаване на писмото на групата педиатри. Това е причината да нямат юридическа стойност обсъжданията и решенията на Общото събрание по този въпрос по време на настоящото Общо събрание.

4. За момента създаването на Комисия по етика може да стане само по решение на Управителния съвет на БДЕ и тази Комисия ще има мандат до провеждане на следващото Общо събрание през 2014 г.

5. Определя се състав на Комисията по етика: Председател – Д-р Пламен Попиванов и членове Д-р Атанаска Еленкова, Д-р Ваня Костова, Д-р Роза Бобева, Д-р Виктор Маргаритов, Д-р Боян Нончев, Д-р Емил Младенов, Доц. Живка Бонева.



Българско дружество по ендокринология

След проведените дебати и направени предложения от членовете на Общото събрание на БДЕ, под ръководството на Комисията по избора се подготвиха две бюлетини с предложенията за: **Първа бюлетина** – Ръководство и Председател на БДЕ; **Втора бюлетина** – Ревизионна комисия – председател и членове, Главен редактор и Редакционна колегия и съвет на сп. Ендокринология; Комисията по избора провери общия брой получени бюлетини и установи, че те са 81 (осемдесет и една). Проведе се преброяване на гласовете за всеки предложен член на БДЕ за участие в ръководните органи на Сдружението. Приложени са работните документи по проведеното изброяване на гласовете. Изборният процес приключи в 13. 00 часа на 16. 11. 2013 г. Резултатите от избора са следните:

Председател – Проф. Анна-Мария Борисова

Управителен съвет – Проф. Цветалина Танкова, Д-р Александър Шинков, Проф. Мария Орбецова, Проф. Кирил Христов, Доц. Жулиета Геренова, Доц. Иван Цинликов, Доц. Малина Петкова, Проф. Михаил Боянов, Д-р Алекси Делчев, Д-р Николай Стоянов.

Ревизионна комисия:

Председател – Доц. Катя Тодорова и членове Д-р Анелия Мишева, Д-р Валя Мичорова, Д-р Боян Нончев, Д-р Красимир Анастасов.

Почетен Главен редактор на сп. Ендокринология – Проф. Боян Лозанов

Главен редактор на сп. Ендокринология – Проф. Мария Орбецова

Редакционна колегия и съвет – С. Захариева, А-М. Борисова, Ц. Танкова, З. Каменов, К. Христов, Р. Ковачева, М. Петкова, В. Христов, Г. Кирилов, Д. Коев, Л. Коева, Ж. Геренова, И. Цинликов, М. Боянов, Ф. Куманов, К. Коприварова, И. Атанасова.

Комисията по етика: Председател – Д-р Пламен Попиванов и членове Д-р Атанаска Еленкова, Д-р Ваня Костова, Д-р Роза Бобева, Д-р Виктор Маргаритов, Д-р Боян Нончев, Д-р Емил Младенов, Доц. Живка Бонева.

'2013



Българско дружество по ендокринология

**Активирайте
Обновновеният
сайт на БДЕ!**

- Обновен дизайн и разработка
- Интерактивни връзки
- Архив на Списание „Ендокринология“
- Архив конгреси симпозиуми

www.endo-bg.com



Българско дружество
по ендокринология

Начало

Новини

Научни събития

За нас

Членство

Връзки

Контакти

- **ЕНЕА 2014**
16 Congress of the European
Neuroendocrine Association

Предстоящи
научни
събития

Българско дружество по Ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
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. Списанието излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори се помещават на английски с цялостен или избран превод на български.

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

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

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, чий-то обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда). Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните ре-

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should

активи и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист и опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Броят на цитираните български автори не трябва да е по-малък от 15-20% от общия брой цитирания. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилието име на първия автор, след това

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. The number of references of Bulgarian authors should not be less than 15-20% of all references. 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 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 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. McLachan, 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.

унициалите му; всички останали автори се посочват с унициалите, последва ни от фамилието 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.

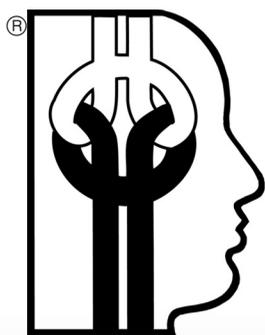
Submission of manuscripts

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
Доц. Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ

Отговорен редактор
Румен НИНОВ

© *Първа корица и графичен дизайн*
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

Списание „Ендокринология“ се индексирва 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