ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:
- ***Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands***
- ***EMBASE***
- ***Bulgarian Citation Index***

Том XIX / Volume XIX

Българско дружество по ендокринология

ISSN 1310-8131

Списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** *том XIX, книжка 4, 2014*

Съдържание

Journal **ENDOCRINOLOGIA** *volume XIX, number 4, 2014*

Contents

Българско дружество по ендокринология

Bulgarian Society of Endocrinology

Епигенетични и молекулярни механизми на пренатално програмиране на захарен диабет със затлъстяване

Бояджиева, Надка И., Варадинова, Мирослава Г., Методиева, Росица Д.
Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Epigenetic and Molecular Mechanisms of Prenatal Programming of Diabetes with Obesity

Boyadjieva, Nadka I. , Varadinova, Miroslava G. , Metodieva, Rositsa D.
Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Резюме

Различни фактори имат роля в механизмите на развитие на захарен диабет тип 2 (ЗД2). Известно е, че затлъстяването е един от тях. Пренаталното програмиране на ЗД2 с или без затлъстяване е важен фактор в патогенезата на метаболитни заболявания. В настоящия обзор са илюстрирани епигенетични и молекулярни механизми в пренаталното програмиране. Документирано е, че адипоцитите имат капацитет да продуцират около 50 различни вида вещества, наречени адипоцитокини, като пептиди, цитокини и др. Ролята на различни цитокини като про-възпалителните TNF alpha (туморен некрозен фактор-алфа), IL-6 (интерлевкин – 6), IL-1 (интерлевкин – 1) в пренаталното програмиране на ЗД2 и затлъстяване е проучена, както експериментално, така и клинично. Съобщава се за други молекулни механизми, свързани с адипоцитите, като адхезионните молекули ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) и на hs CRP (C-reactive protein). Различни генетични изследвания документират ролята на мутации на отделни гени в рисковите фактори за захарен диабет. Нови проучвания върху мишки със затлъстяване и хранени с богата на мазнини храна документират ролята на Klotho ген в интраутеринно програмиране на ЗД2. Епигенетични промени като метилиране и ацетилиране на хистони, ДНК метилиране и други имат роля за унаследяване на ЗД2. За разлика от генетичното унаследяване, при епигенетичното симптомите на заболяването се проявяват през поко-

Abstract

Various factors play role in the mechanisms that underlie the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is well known that obesity is one of them. The prenatal programming of T2DM with or without obesity is an important factor. Some epigenetic as well as molecular mechanisms in prenatal programming of T2DM are illustrated in the present review. It is well known that the adipocytes have a capacity to produce and secrete approximately 50 substances (named adipocytokines –peptides, cytokines, etc.) and part of them play a role in the intrauterine determination of the T2DM risk. Various cytokines as TNF alpha, IL-6 and IL-1 are well recognized in the fetal programming of obesity and T2DM. In addition, genetic studies have documented the role of gene mutations for the early programming of diabetes. Recent data from experimental studies in mice indicated the role of the Klotho gene and the capacity of high fat food to activate it in prenatal programming of metabolic diseases. Various substances produced from the adipocytes like the ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) and hs CRP (C-reactive protein) are recognized to participate in the intrauterine programming of T2DM. Epigenetic modifications like histone methylation, histone acetylation and DNA methylation are involved in the prenatal pathogenesis of obesity and T2DM. Together these data suggest that adipocytokines and epigenetic modifications are involved in the mechanisms of prenatal programming of the metabolic diseases.

ления и това може да обясни неочакваната проява на ЗД2 в семейства, при които няма страдащи от заболяването. Взети заедно, публикуваните резултати дават основание да се направи заключение, че различни молекулярни механизми, включващи продукти на адипоцитите и епигенетични изменения участват в ранното (пренатално) програмиране на ЗД2 с или без затлъстяване.

Ключови думи:

захарен диабет, адипоцитокини, епигенетика, интерлевкини, затлъстяване.

Key words:

type 2 diabetes mellitus, epigenetics, adipocytokines, interleukins, obesity

Въведение

През последните години честотата на захарния диабет тип 2 (ЗД2) при хора с повишено тегло и затлъстяване се увеличава. Различни са факторите, които се дискутират в патогенезата на ЗД2. Документирана е ролята на различни гени, както при затлъстяване, така и при ЗД2. Важното значение на храненето, различни фактори на околната среда, влиянието на лекарства и други също се обсъжда в патогенезата на ЗД2 (известна е връзката между затлъстяване, инсулинова резистентност и развитие на диабет). Напоследък все по-често се обсъжда ролята на епигенетични механизми в развитието на различни заболявания, включително при нарушения на метаболизма (затлъстяване и ЗД2). Представеният обзор се фокусира върху най-нови факти, свързани с пренаталното програмиране на затлъстяване, инсулинова резистентност и ЗД2.

1. Пренатално програмиране на затлъстяване

Терминът „пренатално програмиране“ се отнася до промените в генната експресия, които настъпват под влияние на различни фактори при вътреутробното развитие на плода (ембрионално и фетално развитие). През този период, както и ранния постнатален период са документирани различни промени в програмирането на метаболизма и свързаните с него рискове за ендокринни заболявания (1-5). Водещите механизми при пре- и перинаталното програмиране, които са свързани с унаследяване от майката на промени с различни характеристики са епигенетични и молекулярни. Понастоящем разделяме епигенетичните промени от добре осветлените в литературата тератологични изменения на фетуса (6).

1.1. Роля на храненето на майката и нейното тегло преди и по време на бременност в развитие на затлъстяване с инсулинова резистентност у потомството

Убедителни данни показват, че има позитивна корелация между теглото на майката преди забременяване и развитието на бебето, както вътреутробно, така и след раждане. Надморменото тегло с увеличена обща мастна тъкан е рисково, както за бременната жена (повишена честота на преeклампсия и други усложнения), така и за развиващия се плод (7). Молекулярните механизми на риска за развиващия се фетус са свързани с произвеждащите се различни вещества от мастната тъкан и предимно от адипоцитите. През последните години мастната тъкан се приема като ендокринен/имунен орган на база на способността на адипоцитите да произвеждат различни цитокини, част от които са свързани с възпаление (8, 9, 10, 11). Наши проучвания показват, че адипоцитите при хипертрофия (увеличена мастна тъкан) произвеждат про-възпалителни цитокини като TNF alpha (туморен некрозен фактор алфа), IL-6 (интерлевкин – 6), IL-1 (интерлевкин – 1) (12). Увеличената концентрация на посочените цитокини в кръвта на бременната жена предизвиква нарушения в митохондриалната бета-оксидация и инсулин-стимулирания глюкозен транспорт, което се свързва с риск в развитието на панкреаса на плода. Към посоченото се добавя и способността на адипокините да увеличават продукцията на ендотелиалните адхезионни молекули, като ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) и на hs CRP (C-reactive protein), което също се включва в молекуляр-

ните механизми на пренаталното програмиране на захарен диабет и затлъстяване (9).

В пренаталното развитие мастната тъкан започва да се развива между 14-та и 16-та гестационна седмица. При ехографски изследвания първоначално видима е мастната тъкан в главата и гърлото на плода, а по-късно и в други зони на тялото (13). Адипоцитите се образуват от прекурсори – пре-адипоцити, които се диференцират от мезенхимните стволови клетки (мезодермата). Формират се т.нар. мастни лобули, които са заобиколени от мезенхимна тъкан (14, 15). Тези лобули увеличават постепенно своя размер и към 28-а гестационна седмица се регистрира значително натрупване на мастна тъкан във фетуса. Ако затлъстяването на майката е значимо, то може да се наблюдава хиперплазия на лобулите при развиващия се плод. Увеличените депа от своя страна са рискови за различни усложнения по време на постнаталното развитие, включващи ранно затлъстяване, ранно развитие на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2. При затлъстяване на майката преди бременност и по време на бременност се допълва ролята и на друг молекулярно-биологичен механизъм, свързан с капацитета на висцералната мастна тъкан и нейното влияние върху инсулиновата чувствителност и хомеостазата на глюкозата в черен дроб (16). По-значимото развитие на висцерална мастна тъкан при майката е свързано с активиране на ген (адипо Q), за който е доказано, че е нов мастно-специфичен ген при затлъстяване (17). Този генетичен механизъм се включва в пренаталното програмиране на затлъстяване с риск от ЗД2.

Фокусирайки вниманието върху адипоцитите, е важно да подчертаем, че те произвеждат около 50 различни протеини/пептиди и други адипокини, които циркулират в кръвта на майката и част от тях са с доказана роля в развитието на затлъстяване, както при бременната, така и при фетуса (10, 11, 17, 18). Адипонектин регулира усвояването на глюкоза в мускулите, редуцира възпалението и плазмените липиди и е един от малкото адипокини, които са с протективен ефект в развитието на ЗД2. Адипонектин се използва като маркер за увеличена инсулинова сензитивност. Плацентата продуцира адипокини и при увеличено затлъстяване се увеличава концентрацията на много от тях (без адипонектин) в плацентарното кръвообращение (19). Нови факти документират, че броят на CD14+ и CD68+ макрофаги в плацентата на жени със затлъстяване е увеличен 3 пъти в сравнение с този при плацентата на жени с нормално тегло (20). Тези макрофаги продуцират про-възпалителни цитокини и са установени повишени нива на TNF-alpha и IL-6, както и на С-реактивен пептид в плазмата. Допуска се ролята на този увеличен брой макрофаги в механизми на пренатално програмиране на ЗД2 и затлъстяване (21).

1.2. Високата концентрация на мазнини в диетата на бременната жена води до нарушения в програмирането на чернодробния мастен метаболизъм

Хранителните диети по време на бременност са проучени в различни етноси и в различни направления, включително и за влияние върху метаболизма, както на майката, така и на развиващия се плод. Данни от литературата посочват повишена липогенеза и затлъстяване при потомството на жени, употребяващи богата на мазнини диета. Увеличен е т. нар. десатурационен индекс (desaturation index; DI), което представлява съотношението между несатурираните (С16 и С18) към сатурираните мастни киселини. Изследванията на Seet E и сътр. (2014) върху плъхове регистрират затлъстяване в потомството, когато майката е хранена с високи концентрации на мазнини в диетата по време на бременност (22). Генетични изследвания допълват тези факти и установяват редуцирана експресия на Klotho ген при женски и мъжки мишки – потомство на затлъстели мишки и хранени с богата на мазнини храна. Допуска се пренатално нарушение в програмирането на метаболизма с ранна проява на инсулинова резистентност и риск от захарен диабет (23). Освен посочения генетичен механизъм е документиран и молекулярен механизъм, свързан с ролята на 2 протеина:

а) HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha) и

б) angiotensin 2 рецептор, които са с редуцирана експресия в потомството на затлъстели мишки. Установените промени в тези два протеина и в Klotho ген имат роля в нарушаване на физиологичната каскада на развитие и са отговорни за програмиране на метаболитен синдром по време на интраутеринното развитие, който може да бъде унаследен в следващи поколения.

2. Нарушения в пренаталното програмиране, свързани с увреждане на централните механизми, контролиращи метаболизма и теглото

Затлъстяването по време на бременност често се съпровожда с хипергликемия при майката, която е последвана от висок апетит у роденото потомство. Централните регулаторни механизми на апетита се изучават от нас и от

много други изследователи през последните години. Нашият екип публикува данни за ролята на лептин и грелин в регулацията на апетит и затлъстяване (24). В периода на пренатално развитие и у потомството на бременна жена със затлъстяване и хипергликемия се установяват високи нива на инсулин в кръвта (хиперинсулинемия) и повишен апетит, което е свързано с риск от програмиране на метаболитен синдром и ЗД2. Ние допускаме, че при бременната жена със затлъстяване е нарушено равновесието между двата водещи пептида, регулиращи централно апетита – лептин и грелин. Няма публикувани данни за техните концентрации в плацентарното кръвообращение, но е възможно на база на хиперинсулинизъм или увеличена продукциия на адипокини да се наруши балансът между тях. И двата пептида могат да окажат влияние върху пренаталното програмиране на механизмите, които централно регулират апетита и метаболизма.

3. Епигенетични механизми в нарушеното пренатално програмиране на захарен диабет и затлъстяване

Епигенетиката е важно научно направление, което внася новост в изследване влиянието на околната среда, лекарства и други фактори в механизмите на унаследяване на различни заболявания. Епигенетичните промени могат да бъдат обратими и да се унаследяват през поколения. Редица данни сочат, че промените могат да не се проявят в първото, дори и във второто поколение, но да се експресират изявено при трето поколение, с което се различават от генетичните промени, които се най-често се унаследяват още в първо поколение. Важна разлика между генетичните и епигенетичните механизми е, че при последните няма промяна в нуклеотидната последователност, а ДНК се засяга непряко чрез химични промени в нея или в хистоните. Епигенетичната регулация е свързана предимно с ДНК метилиране и хистонни модификации като ацетилиране, метилиране, фосфорилиране и т.н. Към тях ще добавим нови доказани епигенетични механизми свързани с действието на микро РНК-и. Броят изследвания върху епигенетични механизми с нарушения в пренаталното програмиране, които се асоциират с развитие на захарен диабет и затлъстяване е ограничен. Има данни от проучвания върху метилиране на цитозинови бази в цитозин-гуанин-нуклеотидни димери (CpG) при фетално програмиране на метаболизма. Допуска се роля на ДНК метилиране при повишен риск от развитие на ЗД2. ДНК метилираните механизми са свързани с т. нар. епигенетично запомняне и се предават през поколения, което се отнася и за риска от метаболитен синдром (25). Високо метилирани ДНК в т.нар. „промотерни зони“ потискат експресията на съответни гени, което създава риск за инсулинова резистентност, затлъстяване и диабет. При нарушен въглехидратен метаболизъм на бременни са установени епигенетични промени в гени за лептин на фетуса (26). Допуска се, че в хода на пренаталното развитие този епигенетичен механизъм води до адаптация на гена към повишаващите се нива на глюкоза в кръвта на майката. Tobi и сътр. (2011) публикуват данни за ДНК метилиране в различни гени (IGF2, GNASAS, INSIGF и LEP), което създава риск за раждане на деца с ниско тегло, но възможно затлъстяване по време на израстването (27). В подкрепа на тези изследвания са данните на друг колектив Filiberto AC и сътр. (2011), които документират резултати, доказващи че теглото на новороденото бебе е в зависимост от метилиране на ДНК промотер на глюкокортикоиден рецептор в плацентата (28). В плацентата на жени със затлъстяване са установени значимо повисоки нива на общо метилиране на хистоните в сравнение с това при жени с нормално тегло (29). Тези високи нива на метилиране се свързват както с риск от пре-еклампсия на майката, така и с риск от развитие на ЗД и затлъстяване в потомството й. Високата степен на метилиране е епигенетична модификация в метаболизма на потомството и предпоставка за развитие на метаболитни заболявания, които могат да не се проявят в първото поколение, но да са изявени значително в следващите поколения. Документирани са епигенетични модификации и в плацентата на жени с гестационен диабет (26). Съществуват данни за метилиране на гените за лептин и адипонектин, които се асоциират с пренатално програмиране на ЗД2 и затлъстяване. Нови проучвания, публикувани през 2014 г. документират резултатите от сравнителни изследвания върху микро РНК-и на бременни жени с и без затлъстяване (30). При всички жени, които са показали нормални стойности на глюкоза при провеждане на орален глюкозо-толерантен тест, не са установени значими разлики в експресията на микро РНК-и в умбиликалната кръв. Бъдеще в науката ще бъдат проучвания върху ролята на микро РНК-ите в епигенетичните механизми на фетално програмиране на метаболизма. Практическият въпрос е: „Възможно ли е на база на епигенетичните изследвания и доказаните епигенетични модификации да се контроли-

ра рискът от пре- и перинатално програмиране на захарен диабет и затлъстяване?".

Отговор в това направление дават изследванията на Nathanielsz и сътр. (2013), че различни интервенции (хранителни и двигателни) могат да потиснат нежеланите ефекти на майчиния организъм върху програмирането на фетуса (31). Важен елемент от тези интервенции е контролът на концентрацията на мазнини в храните. Също така е документирано, че програма с повишена двигателна активност на бременни плъхове води до увеличаване на свободното от масти тегло и намаляване на мастната тъкан в потомството от мъжки пол. Посочените факти се подкрепят с резултати от епигенетични изследвания и се допуска, че епигенетични модификации биха могли да контролират пренаталното програмиране на затлъстяване и риска от метаболитни нарушения. В това направление е желателно ограничаване на затлъстяването, контролиране на хранителния режим с ниски концентрации на мазнини и умерена физическа активност на бременната жена (интервенции, които могат да потиснат неблагоприятни епигенетични модификации в програмиране метаболизма на развиващото се потомство).

Заключение

Молекулярно-биологичните механизми на програмиране на метаболитни заболявания се изучават активно през последните години. Ролята на затлъстяването по време на бременност е свързана с участие на различни вещества (адипокини), които се образуват и секретират от адипоцитите на бременната, циркулират в кръвта и чрез нея оказват влияние върху развиващия се плод в различни периоди на ембрионалното развитие. Молекулярните механизми включват и действието на други протеини, доказани на плацентарно ниво при бременни жени със затлъстяване. През последните години се добавиха най-нови факти за епигенетични механизми, свързани с пренатално програмиране на ЗД2 и затлъстяване. Установени са редица епигенетични модификации в програмирането на метаболизма и патогенезата на ЗД2, засягащи гени за лептин, адипонектин и други. Публикувани са много данни за ролята на диетата и физическата активност в контрола на епигенетичната регулация на пренатално програмиране на ЗД2 и затлъстяване. Взети заедно фактите, посочени в настоящия обзор, са новост в ранната диагноза и профилактиката на метаболитни заболявания.

References

1. **Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L.** Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev 2013*; 71 (S1): 88-94.

2. **Pinney SE, Simmons RA.** Metabolic programming, epigenetics, and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep 2012*; 12(1): 67-74.

3. **Plagemann A.** Toward a unifying Concept on perinatal Programming: vegetative Imprinting by Environment-dependent Biocybernetogenesis. In: Plagemann A, ed. Perinatal Programming. The State of the Art. *Berlin, Boston: de Gruyter* 2012, 243-282.

4. **Plagemann A, Harder T, Schellong K, Schulz S, Stupin JH.** Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26 (5): 641-653.

5. **Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S.** Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (6): 479-487.

6. **Dörner G, Mohnike A.** Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie* 1976; 68 (1): 121-124.

7. **Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW.** The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011; 1 (1): 6-16.

8. **Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE.** Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction* 2010; 140 (3): 373-385.

9. **Gelsinger C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler CF.** Adipokine update – new molecules, new functions. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160 (15-16): 377-390.

10. **Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z.** Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res* 2007; 39 (5): 314-321.

11. **Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E.** The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64 (4): 355-365.

12. **Memedi B, Traykova M, Boyadjieva N.** Effect of palm oil and animal fat on the free radicals in the blood plasma and liver of juvenile rat exposed to a fat-rich diet. *Trakia J Sci* 2012; 10 (1): 321-325.

13. **Poissonnet CM, Burdi AR, Garn SM.** The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev* 1984; 10 (1-2): 1-11.

14. **Martin RJ, Hausman GJ, Hausman DB.** Regulation of adipose cell development in utero. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 219 (3): 200-210.

15. **Poissonnet CM, Burdi AR, Bookstein FL.** Growth and development of human adipose tissue during early gestation. *Early Hum Dev* 1983; (8): 1-11.

16. **Tordjman J, Poitou C, Hugol D, Bouillot JL, Basdevant A, Bedossa P et al.** Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *J Hepatol* 2009; 51 (2): 354-362.

References

17. **Hu E, Liang P, Spiegelman BM.** AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271(18): 10697-10703.

18. **Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor G, Cagua M et al.** Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1654-1659.

19. **Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M.** The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006; 27 (8): 794-798.

20. **Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM et al.** Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta 2008*; 29 (3): 274-281.

21. **Basu S, Leahy P, Challier JC, Minium J, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S.** Molecular phenotype of monocytes at the maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (3), 265. e1-8.

22. **Seet E, Yee J, Ross M.** Programmed adipogenesis and obesity in offspring of obese dams (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 (01): 33.

23. **Bytautiene E, Kechichian T, Syes T. et al.** Accelerated aging in the offspring of mothers with pre-pregnancy obesity in a mouse model of developmental programming of metabolic syndrome (abstract) *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 01:S30–S31.

24. **Handjieva-Darlenska T, Boyadjieva N.** The effect of high-fat diet on plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Physiol Biochem* 2009; 65 (2): 157-164.

25. **Bird A.** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.

26. **Bouchard L, Thibault S, Guay SP, Santure M, Monpetit A, St-Pierre J et al.** Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33 (11): 2436-2441.

27. **Tobi EW, Heijmans BT, Kremer D, Putter H, Delemarre-van de Waal HA, Finken MJ et al.** DNA methylation of IGF2, GNASAS, INSIGF and LEP and being born small for gestational age. *Epigenetics* 2011; 6 (2): 171-176.

28. **Filiberto AC, Maccani MA, Koestler D, Wilhelm-Benartzi C, Avissar-Whiting M, Banister CE et al.** Birthweight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta. *Epigenetics* 2011; 6 (5):566–572.

29. **Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, Lee M, Mystal EY, Grabie M et al.** Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reprod Sci* 2014; 21 (1): 131-137.

30. **Ghaffari N, Parry S, Durnwald C.** The role of miRNA in fetal programming of obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210, 01:S70.

31. **Nathanielsz PW1, Ford SP, Long NM, Vega CC, Reyes-Castro LA, Zambrano E.** Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr Rev* 2013; 71(1): S78-S87.

Address for correspondence:

Росица Данаилова Методиева

Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София
гр. София, ул. Здраве 2, e-mail: rositsa123@abv.bg
тел. 02/9520539; 0884 750 591

Rositsa Danailova Metodieva

Department of Pharmacology and Toxicology,
Medical Faculty, Medical University, Sofia
Zdrave 2 Str, Sofia 1431,
e-mail: rositsa123@abv.bg
tel. 02/9520539; 0884 750 591

Характеристика на метаболитния синдром в детско-юношеска възраст

Консулова, Петя С.[1], Орбецова, Мария М.[1], Калева, Нарцис Н.[2]
[1] Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната,
[2] Клиника по Детски и Генетични болести, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив

Characteristics of the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence

Konsulova, Petya S.[1], Orbetzova, Maria M.[1], Kaleva, Nartzis N.[2]
[1] Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
[2] Clinic of Children and Genetic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv, Medical University, Plovdiv

Резюме

Метаболитният синдром (МС) доскоро е разглеждан като заболяване на зрялата възраст. През последните години, обаче, и при деца и юноши зачестяват заболявания като затлъстяване, захарен диабет тип 2 и предиабетни състояния, артериална хипертония, дислипидемия, които са компоненти на МС. По време на растежа и развитието децата и юношите преминават през изразени физиологични промени, поради което е трудно да се поставят точни критерии за наличие на МС. Отклонението на определени антропометрични и биохимични показатели от нормата се извършва на базата на персентили, зависещи от възрастта и пола. В съответствие с това, консенсус на Международната Диабетна Федерация (IDF) от 2007 г. дефинира задължителен критерий за МС в детско-юношеска възраст увеличена обиколка на талията над 90-ти персентил и наличие на поне 2 от 4-те отклонения: триглицериди (ТГ) над 95-ти персентил; HDL-холестерол под 5-ти персентил; систолно или диастолно артериално налягане над 95-ти персентил; намален глюкозен толеранс. Във възрастта над 16 г. могат да се използват критериите на IDF за МС, валидни за лицата в зряла възраст. Разпространението на МС в детска и юношеска възраст прогресивно нараства, което се дължи основно на нездравословния начин на живот в рамките на съвременното общество. Необходима е целенасочена стратегия за оценка на рисковите фактори за развитие на МС в тази възрастова група, прецизно диагностициране и лечение на всички

Abstract

Metabolic syndrome (MS) was considered as a disease of adulthood until recently. At present, however, disorders such as obesity, type 2 diabetes mellitus and prediabetic conditions, arterial hypertension, dyslipidaemia, that are all components of MS are becoming more common in children and adolescents. During the growth and development the children and adolescents undergo pronounced physiological changes, so it is difficult to establish precise criteria for the presence of MS. The deviation of certain anthropometric and biochemical parameters from the norm is based on percentiles, that depend on age and gender. In relation to this, a consensus statement of the International Diabetes Federation (IDF) in 2007 defined an obligatory criterion for MS in children and adolescents an increased waist circumference above the 90th percentile and presence of at least 2 of the following 4 alterations: triglycerides (TG) above the 95th percentile; HDL-cholesterol below the 5th percentile; systolic or diastolic blood pressure above the 95th percentile; impaired glucose tolerance. In children over 16 years of age the IDF criteria for MS, which are valid for individuals in adulthood, can be used. The prevalence of MS in children and adolescents is gradually rising, mainly due to the unhealthy lifestyle in the modern society. A targeted strategy to assess risk factors for the development of MS in this age group is needed as well as an accurate diagnosis and treatment of all components of the syndrome in order to prevent complications and associated diseases in later life.

компоненти с оглед профилактика на усложнения и асоциирани заболявания в по-късна възраст.

Ключови думи:

метаболитен синдром, затлъстяване, детско-юношеска възраст

Key words:

metabolic syndrome, obesity; childhood, adolescence

Въведение

Метаболитният синдром (МС) доскоро е разглеждан като заболяване на зрялата възраст. Нарастващото разпространение на наднорменото тегло и затлъстяването сред децата и юношите, обаче, води до поява на редица заболявания, характерни за зрялата възраст – захарен диабет тип 2 и предиабетни състояния, артериална хипертония, дислипидемия, хиперурикемия, които се явяват компоненти на МС. Честотата на МС е свързана със степента на затлъстяването и възлиза на 38,7% при умерено и на 49,7% при високостепенно затлъстяване (1, 2). В допълнение, степента на затлъстяване влошава всеки един от компонентите на МС, независимо от възраст, пол и пубертетен стадий. Редица проучвания доказват, че развило се през детските и юношеските години, затлъстяването със своите метаболитни усложнения персистира и в зрялата възраст (3, 4). По-често за детската популация се използва терминът „свръхтегло", за да се избегне негативният ефект на термина „затлъстяване".

Тъй като по време на растежа и развитието си децата и юношите преминават през изразени физиологични промени, които по-широко варират в сравнение със зрялата възраст, отклонението на даден показател от нормата се извършва на базата на персентили, зависещи от възрастта и пола. Измерените антропометрични показатели – ръст, тегло, индекс на телесната маса *(ИТМ=тегло (кг)/ръст (м)^2)*, обиколка на талията и др. се сравняват със съответните стандарти и растежни криви и таблици. Наднорменото тегло се дефинира чрез ИТМ между 85-ти и 95-ти персентил за съответната възраст и пол, съответстващ на ИТМ между 25-29,99 kg/m^2 при възрастни, а при ИТМ >95-^{ти} персентил се приема затлъстяване, което съответства на ИТМ от 30 kg/m^2. За България от 2009 г. има изработени национални норми (5). Всяко едно повишаване на ИТМ при деца и подрастващи с 0,5 кг/м^2 е свързано с увеличаване на риска от МС с 50%.

Дефиниране на метаболитния синдром в детско-юношеската възраст

През 2005 г. Международната Диабетна Федерация (IDF) публикува дефиницията си за наличие на МС при възрастни индивиди, с което бяха унифицирани диагностичните критерии за целия свят и която послужи като база за реална оценка на честотата и разпространението на синдрома (6). Но, по отношение метаболитния риск при деца и юноши дълго време данните оставаха разнородни и се различаваха между отделните проучвания, тъй като оценката обикновено е извършвана на база констелация от различни по величина отклонения.

Много променливи са използвани за характеризиране на затлъстяването при децата. Въпреки това, обиколката на талията при тях, както и при възрастните, е доказан независим предиктор за развитие на инсулинова резистентност, за промяна в нивата на липидите и на артериалното налягане, всички от които са компоненти на МС (1, 7). В допълнение, при деца и юноши с наднормено тегло на фона на сходен ИТМ е намерена по-ниска инсулинова чувствителност при тези с по-голямо количество висцерална мастна тъкан – натрупване на мазнини в коремната стена (7).

С оглед гореизложеното през 2007 г. IDF (8) в свой консенсус представи дефиниция на МС и за детско-юношеската възраст, където като основен и задължителен критерии се поставя увеличената обиколка на талията (над 90-^{ти} персентил) в съчетание с поне 2 от 4-^{те} метаболитни отклонения:

1. Триглицериди (ТГ) над 95-^{ти} персентил;
2. HDL–холестерол под 5-^{ти} персентил;
3. Артериално налягане над 95-^{ти} персентил;
4. Нарушен глюкозен толеранс.

Нещо повече, в консенсуса са оформени 3 възрастови групи според особеностите в периодите на растеж и развитие (6-9 години; 10–15 години; ≥ 16 години) и критериите за наличие на МС са прецизирани за всяка от тях (Табл. 1) (8). И в трите възрастови групи абдоминалното затлъстяване, определено като обиколка на талията

≥90 персентил от съответната норма за възрастта и пола, е определящо условие за поставяне на диагноза МС. Децата под 6-годишна възраст са изключени от дефиницията поради липсата на достатъчно данни в тази възрастова група. В следващата възрастова група между 6 и 10 годишна възраст няма точни критерии за МС. При наличие на абдоминално затлъстяване и фамилна обремененост с някой от компонентите на МС се предприемат допълнителни изследвания. Един насочващ за хиперинсулинизъм клиничен синдром е акантозис нигриканс. За децата и юношите между 10 и 16 годишна възраст за оценка на обиколката на талията се използва като праг 90 персентил, но могат да се приложат и нормите по пол за възрастни, ако

Таблица 1.

Критерии на IDF за МС в отделните възрастови групи (8).

Възрастова група	Обиколка на талията	Триглицериди	HDL-холестерол	Артериално налягане	Кръвна захар
6 - 9 г.	≥ 90 персентил	МС не може да бъде диагностициран, необходими са допълнителни изследвания при фамилна обремененост с МС, ЗД тип 2, дислипидемия, ССЗ, хипертония и/или затлъстяване.			
10 - 15 г.	≥ 90 персентил или както при възрастни	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)	систолно ≥ 130 или диастолно ≥ 85 mmHg	≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) или известен ЗД тип 2
≥ 16 г. (както при възрастни)	≥ 94 см момчета ≥ 80 см момичета (за Кавказка раса)	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl) момчета < 1,29 mmol/l (< 50 mg/dl) момичета	систолно ≥130 или диастолно ≥ 85 mmHg	≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) или известен ЗД тип 2

стойностите на последните се окажат по-ниски. При кръвна захар ≥ 5,6 mmol/l се препоръчва извършване на орален глюкозотолерансен тест (оГТТ). Над 16 годишна възраст се прилагат нормите за възрастни, както са посочени в Табл. 1, като се съобразява и прилагането на лечение при наличие на някои от компонентите на синдрома. Ако ИТМ е >30 kg/m^2, се приема наличие на централно затлъстяване и не е необходимо да се оценява обиколката на талията.

Компоненти на метаболитен синдром в детско-юношеската възраст

Доказано е, че *висцералната мастна тъкан* при възрастни се свързва с метаболитни усложнения. Така, площта на висцералната мастна тъкан е в корелация с концентрацията на ТГ на гладно и с HDL-холестерола (9). При децата, обаче, доказването на тази взаимовръзка все още подлежи на по-обширни проучвания. При едно проучване от 2005 г. Вайс и сътр. изследват взаимовръзката между разпределението на мастната тъкан и инсулиновата резистентност при деца и младежи с наднормено тегло. Разпределението на абдоминалната мастна тъкан е било определено посредством магнитен резонанс (MRI). Установена е ясна корелация между намаления глюкозен толеранс и разпределението на коремната мастна тъкан (10). Ако хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност се появят още в детска възраст, то те директно се явяват рисков фактор за появата на МС (11).

Lauer и Clarke (12) намират в свое проучване, че телесното тегло и *артериалното налягане* (АН) при детето/юношата са в тясна взаимовръзка с теглото и АН, които се откриват в последствие при него в зряла възраст. Ferrari и сътр. (13) установяват, че млади хора с нормални стойности на АН, при които един от родителите е с артериална хипертония показват тенденция към хиперинсулинемия и дислипидемия. В едно аутопсионно проучване е установено, че и при подрастващите има връзка между АН и атеросклеротичните изменения на аортата и коронарните съдове на сърцето (14). И други проучвания доказват с неинвазивни методи влиянието на АН върху сърдечно-съдови рискови фактори, напр. при здрави младежи е намерено, че дори лекото повишаване на АН въздейства отрицателно върху съдовите структури и техните функции (15). Регулирането на АН се влияе от различни фактори и поради това е трудно да се разглежда изолирано въздействието на отделни компоненти като например

наднорменото тегло или инсулиновата резистентност. Въпреки че честотата на изявената хипертония при децата е относително ниска, е важно да се подчертае, че предвестници на това заболяване могат много рано да бъдат доказани и че причините за развитие на хипертонията при възрастните често могат да бъдат открити още в първото или второто десетилетие от живота им.

За съжаление клиничната изява на *неалкохолната чернодробна стеатоза* вече не се ограничава само върху възрастни, а все по-често се диагностицира при деца и младежи (10). Стеатозният черен дроб, не причинен от повишен прием на алкохол, се доказва ехографски при 50% от всички изследвани деца и юноши със затлъстяване в проучване на Lehnert, като $^1/_5$ от тях вече страдат от *неалкохолен стеатохепатит* (16). Понастоящем неалкохолната чернодробна стеатоза е най-честата причина за развитие на цироза при деца и за чернодробна трансплантация при възрастни в САЩ (10, 16).

В детско-юношеска, както и в зряла възраст, паралелно с типичните индикатори за МС от значение като маркери за по-късен сърдечно-съдов риск са и нивата на *С-реактивен протеин (hsCRP), интерлевкин 6 (IL-6), адипоцитокините*. Така, при по-високостепенно затлъстяване hsCRP и IL-6 са значително увеличени, а адипонектинът – значително понижен в проучване на Weiss и сътр. (17) при подрастващи със затлъстяване. Като цяло е доказано, че биомаркери за повишен риск от сърдечно-съдови заболявания се откриват още в детска възраст (17).

Честота и разпространение на метаболитния синдром в детско-юношеската възраст

Близо 39% от децата с умерена степен на затлъстяване имат МС, като неговата честота нараства до 50% при тези с тежка степен, показват данните от проучването на Weiss и сътр., обхванало 439 подрастващи със затлъстяване. МС е бил дефиниран от тези автори като наличие на 3 или повече от следните критерии – ИТМ над 97-ия персентил, нива на триглицериди над 95-ия персентил, стойности на липопротеини с висока плътност (HDL-C) под 5-ия персентил, систолно и/или диастолно налягане над 95-ия персентил от съответните възрастови норми и нарушен глюкозен толеранс (17).

МС се открива в 4,2% от юношеската популация в САЩ, като неговата честота се увеличава до 29% в групата с наднормено тегло, според резултатите от друго изследване. Неговите автори са използвали следните критерии за метаболитен синдром: кръвна захар на гладно над 6,1 mmol/l, триглицериди над 1,2 mmol/l, HDL-C под 1,0 mmol/l, обиколка на талията над 90-ия персентил и стойности на артериалното налягане над 95-ия персентил за съответните пол и възраст (18).

У нас по данни на Министерство на Здравеопазването от 2004 г. във възрастта до 18 г. честотата на наднорменото тегло е 13,9%, а на затлъстяването – 4,9%. Според проучване на Влахова и сътр. МС е разпространен сред 53,1% от изследвани 165 деца със затлъстяване на възраст между 3 и 18 г. (19). За поставянето на диагнозата е приложено определението на IDF от 2007 г. и са използвани българските норми за ИТМ на Н. Станимирова (5). По отношение обиколката на талията също са изработени и въведени български норми (персентилни криви) въз основа обширни проучвания на В. Йотова и С. Галчева при деца от 6 до 18 г. (20). Базирайки са на българските норми при обследване на деца в училищна възраст (6-18 г.) във Варненска област за периода 2002-2007 г. е намерена честота на наднормено тегло 28,9%, на затлъстяване – 8,5%, на МС – 5,8% (21). В задълбочените си анализи нашите изследователи откриват тревожни факти: *ИТМ* за български градски деца на възраст от 3 до 18 г. показва значимо увеличение в средните стойности и стойностите над средната, особено в по-малката възраст, като напълно изчезва спадът на ИТМ, характерен в по-ранни проучвания за възрастта 3-6 г.; *обиколката на талията* показва рязко увеличение в персентилните стойности и за двата пола още след 4 годишна възраст, като по-стръмно е увеличението над медианата (50-ти персентил); при деца в предучилищна възраст (3-6 год.) е налице тенденция към зачестяване на *наднорменото тегло* (13,2%) и затлъстяването (6,2%), сигнификантна при момчета; за период от 16 г. (1992-2007 г.) честотата на детското затлъстяване в предпубертетна възраст у нас се е утроила, а средната *мастна маса* се е увеличила с 8% в последните 6 г. (20, 21).

С по-широкото въвеждане на вече унифицираните критерии за диагноза на МС в детско-юношеска възраст ще бъде представена реалистична оценка на честотата и разпространението му, като се отчетат расови и етнически различия, аналогично на доказаните в зряла възраст.

Рискови фактори за развитие на метаболитен синдром в детско-юношеска възраст

Генетични фактори

В генетични епидемиологични проучвания са установени доказателства за наследственост по отношение наднорменото тегло при деца – родителското наднормено тегло е съществен фактор за развитие на детското наднормено тегло. Дори теглото при раждане около 30 % се унаследява генетично (22). В проучвания за връзката между гените, начина на живот и наднорменото тегло се вижда, че ефектът на заложените гени може чрез модела на поведение да се усили и да бъде понижен (22). Други важни фактори, които имат въздействие върху увеличеното телесно тегло и са подчинени на генетични влияния, са разпределението на мастната тъкан, разграждането на мазнините, съставът на мускулите, хранителната термогенеза, двигателната активност, инсулиновата чувствителност и нивото на лептина (23).

Социални фактори

Worobey и сътр. (24) в проучване върху 96 групи на майки с деца от социално слаби семейства установяват, че по-малката чувствителност на майките спрямо сигналите на глад на кърмачетата и честотата на храненията в първата година от живота на децата водят до бързо покачване на телесното тегло, което е свързано със затлъстяване на по-късен етап (24). За изясняване връзката между кърменето и наднорменото тегло в последните години има редица проучвания. Резултатите са разнородни, но повечето проучвания доказват положителното влияние на кърменето върху регулиране на телесното тегло (25). Установено е, че колкото по-продължителен е периодът на кърмене, толкова по-малък е рискът от наднормено тегло и затлъстяване в ранна възраст. По тази причина кърменето може да се приеме като предпазващ фактор срещу развитието на наднормено тегло и затлъстяване при децата (26). Ниското съдържание на белтъци в майчиното мляко в сравнение с адаптираните млека може да е следващата причина, поради която то да предпазва от появата на наднормено тегло и затлъстяване. Майчиното мляко съдържа и сигнални молекули, които са инхибитори по отношение на обезитета. Чрез кърменето по-добре се регулира и приемът на храна (25).

Фактори, свързани с начина на живот – „адипогенен" околен свят

Това понятие се свързва с промените в обществото по отношение условията и начина на живот, които се отразяват негативно върху здравето на децата и юношите. За понятието, „начин на живот" не съществува еднородна дефиниция. Най-общо начинът на живот се определя като относително стабилен, редовно повтарящ се образец на ежедневието. Към възможните причини за появата на МС се отнасят поведенчески фактори като нездравословно хранене с висококалорични и преработени храни, липса на двигателна активност, стрес, употреба на алкохол и цигари (27).

Основите на хранителните навици се поставят още в ранна детска възраст. Родителите служат като модел за подражание (28). Дори още по време на вътреутробния живот фетусът възприема различните вкусове. Тъй като в човешката еволюция преживяването е било от основно значение, като вкусови предпочитания са залегнали хранителни вещества с висока енергийна плътност. Една вродена физиологична предпоставка е т.нар., *„Ефект на Гарсия"*. Според него хранителни вещества, които се свързват с лош спомен (напр. повръщане) дълго време се избягват. Децата избягват и непознати на вкус продукти, като само във възрастта 4-6 мес. приемат всякаква храна, каквато им се предложи. За разлика от този период, периодът от 1-1.5 г. до времето за постъпване в детска градина се развиват много откази от непозната храна (неофобия) (29). Ако на едно дете се предложи нова, непозната храна в продължение на 8-10 дни, първоначално то отказва да я приеме, но постепенно се приспособява към нея. Създаването на здравословни навици за хранене в семейството в този период е есенциално – децата между 1 и 4 годишна възраст 2 пъти по-често приемат новите храни, ако родителите ги консумират, и тези навици остават трайни в по-късна възраст (28, 29).

Във фазата на пубертета често се стига до нарушаване на създадените семейни хранителни ритуали. Дори при здравословно хранене в семейството, приоритет имат други фактори на околната среда - приятели, училище, медии, интернет и пр. Създават се предпочитания към „бързо хранене" (fast food) с картофен чипс, снаксове, сладкиши, шоколадови изделия, кока-кола и газирани напитки. Това е т.нар генерация *„Чипс"* според Frohlich и Finsterer (30). Такова хранене е вид противопоставяне, характерно за пубертетния период, след което много юноши отново се завръщат към семейните традиции (28).

Boynton-Jarrett и сътр. (31) в обширно 19-месечно проспективно проучване върху 548 учени-

ка на възраст 11-12 г. в Америка са наблюдавали въздействието на прекараните часове с *гледане на телевизия* върху приема на зеленчуци и плодове. Установено е, че с всеки допълнителен 1 час, прекаран пред телевизор, спада приемът на зеленчукови и плодови храни в резултат замяната им с представените в рекламите храни (31). Чрез екрана децата възприемат множество нездравословни послания. Много интересни са резултатите от проучване на С. Галчева и сътр. (32) относно излагането на българските деца на хранителни реклами чрез ефира на най-често гледаните телевизионни програми у нас (2007 г.). Анализът на рекламите показва, че ако децата гледат телевизия средно по 2 ч. на ден, те са изложени на близо 6 хранителни реклами дневно, 42 реклами седмично и 2190 реклами за 1 г. Помалката средна продължителност на хранителната реклама (23,6±7,3 сек. срещу 29,5±25,3 сек. за нехранителните, P=0,043) има за психологически резултат „по-лесно" внушение. Почти всички записани хранителни реклами се оказват в противоречие с настоящите български препоръки за здравословно и балансирано хранене в детска възраст (32).

Понижената или липсваща *двигателна активност* е най-големият рисков фактор за наднормено тегло и в последствие – за развитие на МС (28, 33). Често пъти този начин на живот започва още в детството и продължава до зряла възраст (34). В едно проучване в Германия, обхващащо 1500 ученици е установено, че $^1/_4$ от децата не играят навън повече от веднъж седмично (27). От юноши между 15 и 18 год. за 2004 г. в проучване на Graf и Holtz само 40% от момичетата и 60% от момчетата са спортували редовно (35). Данни от редица проучвания сочат, че моторната способност на децата и юношите е намаляла за последните 25 години с около 10% (25). Фитнес-центровете могат да се посещават от възрастни с наднормено тегло и затлъстяване, но при децата и юношите ситуацията е различна – при наднормено тегло, те отказват всякакви спортни активности, най-вече публични. Съгласно проучване на Robinson (36) гледането на телевизия благоприятства появата на наднормено тегло, което е логично, но обратното явление също е валидно – именно пълните деца поради наднорменото си тегло прекарват повече време пред ТВ приемниците, вместо да спортуват (27, 36).

Тютюнопушенето представлява огромен здравословен проблем за децата, които често са принудени пасивно да поемат тютюнев дим. От друга страна тютюнопушенето взема застрашителни размери всред юношите. Резултатите от проспективно проучване във Финландия показват, че юноши, които активно или пасивно поемат тютюнев дим, имат по-висок риск от развитието на ЗД тип 2 в сравнение с непушачи (37).

Друг проблем в детско-юношеската възраст, водещ до повишен риск от развитие на МС е ***недостатъчният сън*** – последица от комплексната промяна в съвременния начин на живот. Kreis и сътр. в проучване при 6862 деца на възраст 5-6 г. в Германия установяват, че разпространението на затлъстяването намалява при по-дълготраен сън (38).

Заключение

Тревожен е фактът, че в съвременното общество, нараства дялът на децата и юношите, които в резултат на нездравословен начин на живот покачват телесното си тегло и развиват МС. Вече има унифицирани диагностични критерии за наличието му в различните възрастови групи. Здравословният режим, включващ балансирана диета и подходяща физическа активност, трябва да бъдат основна цел, към която да се стремят децата и юношите с наднормено тегло. Много често запазването и поддържането на теглото са достатъчни за намаляване на ИТМ поради факта, че процесите на растеж продължават и не е достигнат крайният ръст. В редица проучвания се доказва, че промените в начина на живот могат да предотвратят появата и развитието на метаболитен синдром, а ранното откриване и лечение на отделните му компоненти реализира значими ползи по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори в по-късна възраст.

References

1. **Cali AMG, Caprio S.** Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (11 Suppl 1): S31–S36.

2. **Burke V, Beilin LJ, Simmer K, Oddy WH, Blake KV, Doherty D, et al.** Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. *Int J Obes* 2005; 29: 15-23.

3. **Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M.** Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. *Diabetes Care 2004;* 27: 1798-811.

4. **Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA.** Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29: 1599-604.

5. **Станимирова Н, Пенева Л, Балтова Ц.** Физическо и пубертетно развитие на българските деца. Норми и стандартни криви, 2007. **(Stanimirova N, Peneva L, Baltova Tz.** Physical and pubertal development of the Bulgarian children. *Norms and standard curves,* 2007) (In Bulgarian).

Книгопис

6. **Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE.** The metabolic syndrome - a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet 2005*; 366: 1059–1062.

7. **Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L.** Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179-187.

8. **Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.** on behalf of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. *Diabetes voice* 2007; 52 (4):29-32.

9. **Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Nadeau A, Prud'homme D, et al.** Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000; 43: 1126–1135.

10. **Weiss R, Caprio S.** The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 405–419.

11. **Wirth A, Hauner H.** Das Metabolische Syndrom. *Urban & Vogel Verlag, München,* 2007.

12. **Lauer RM, Clarke WR.** Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine study. *Pediatrics 1989;* 84(4): 633-641.

13. **Ferrari P, Weidman P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G.** Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-596.

14. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1656.

15. **The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.** *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.

16. **Lehnert H.** Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Redaktion, 2010 *Georg Thieme Verlag Stuttgart.* New York, 3, komplett übrarbeitete und erweiterte Auflage.

17. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al.** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–2374.

18. **Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH.** Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediat Adolesc Med* 2003; 157 (8): 821-827.

19. **Влахова Д, Куртев А, Стефанова Е, Казакова К, Илиев Д.** Метаболитен синдром при затлъстяване в детската възраст. *Педиатрия 2009,* 49 (3): 29-31. **(Vlahova D, Kurtev A, Stefanova E, Kazakova K, Iliev D.** Metabolic syndrome in obesity in the childhood. *Pediatria 2009,* 49 (3): 29-31) (In Bulgarian).

20. **Galcheva SV, Iotova VM, YotovYT, Grozdeva KP, Stratev VK, Tzaneva VI.** Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. *Intern J Pediatric Obesity* 2009, 4(4): 381-88.

21. **Iotova V, S Galcheva, K Petrova.** Obesity is increasing fast among Varna school children in the last 5 years (2002-2007). *Scr Sci Med* 2009, 41(1): 31- 34

22. **Bouchard C.** Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1494-1500.

23. **Lehrke S, Laessle RG. Bedingungsfaktoren.** In: Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Basiswissen und Therapie. 2. Auflage. *Springer Medizin Verlag,* Heidelberg 2009;13-24.

24. **Worobey J, Lopez MI, Hoffmann DJ.** Maternal behaviorand infant weight gain in the first year. *J Nutr Educat Behav* 2009; 41(3): 169-175.

25. **Wabitsch M, Heberbrand J, Kiess W, Zwieauer K.** Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. *Springer Verlag,* Berlin Heidelberg, 2005.

26. **Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B.** Reduced risk for overweight and obesity in 5-and 6-year old children by duration of sleep – a cros-sectional-study. *Intern J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(5): 710-716.

27. **Wabitsch M.** Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Aktuelle Empfehlung zur Prävention und Therapie. *Der Internist* 2006; 47: 130-140.

28. **Brunner KM, Geyer S, Jelenko M, Weiss W, Astleithner F.** Ern?hrungsalltag im Wandel – Chancen f?r Nachhaltigkeit. *Springer Verlag,* Wien, New York, 2007.

29. **Mayatepek E. Ernährung.** In: Pädiatrie.1. Auflage. *Urban und Fischer Verlag, München,* 2007.

30. **Frohlich E, Finsterer S. Generation Chips.** Hubert Krenn *Verlag,* Wien, 2007.

31. **Boynton-Jarrett R, Thomas TN, Peterson KE, Wiecha J, Sobol AM, Gortmaker SL.** Impact of television viewing patterns on fruit and vegetable consumption among adolescents. *Pediatrics.* 2003; 112 (6 Pt 1):1321-1326.

32. **Galcheva S, Iotova V,. Stratev V.** Television food advertising directed to Bulgarian children. *Arch Dis Child* 2008, 93(10): 857-861.

33. **Siewert E.** Psychosoziale Risikofaktoren bei Adipositas und Metabolischem Syndrom. *Ernährung und Medizin* 2009; 24: 98-104.

34. **Senbanjo IO, Oshikoya KA.** Physical activity and body mass index of school children and adolescents in Abeokuta, Southwest Nigeria. *World J Pediat* 2010; 6(3): 217-222.

35. **Graf C, Holtz K. Körperliche Aktivität** – Ernährungsspezifische Aspekte. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008; 156: 33-38.

36. **Robinson TN.** Television viewing and childhood obesity. *Pediat Clin N Am 2001*; 48: 1017-1025.

37. **Leithner C.** Risikofaktor Rauchen – Kardiovaskuläre Bedeutung und Strategien zur Rauchentwöhnung. *Journal für Hypertonie* 2007; 11(1); 20-22.

38. **von Kries R, Ensenauer R, Beyerlein A, Amann-Gassner U, Hauner H, et al.** Gestational weight gain and overweight in children: Results from the crosssectional German KiGGS study. *Int J Pediatr Obes IJPO An Off J Int Assoc Study Obes* 2011; 6: 45-52.

Address for correspondence:

Д-р Петя Консулова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги",
ул. „Васил Априлов" №15А, Пловдив – 4000,
e-mail: pkonsulova@abv.bg

Dr Petya Konsulova

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy" University Hospital,
15A „Vassil Aprilov" Str., 4000 Plovdiv
e-mail: pkonsulova@abv.bg

SGLT2 инхибиторите – нов подход в лечението на захарния диабет

Каменов, Здравко А.
Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

SGLT2-inhibitors – New Approach in the Treatment of Diabetes

Kamenov, Zdravko A.
Clinic of Endocrinology, „Alexandrovska“ University Hospital, Medical University, Sofia

Резюме

Разпространението на захарен диабет (ЗД) и по-специално тип 2 (ЗД2) доби пандемичен характер и наложи мобилизацията на огромен научен потенциал в търсене на оптимални терапевтични подходи с оглед намаляване на индивидуалната и социалната тежест на болестта. Бидейки патологичен процес във всички органи и системи, ЗД има сложна патогенеза, която налага (1) търсенето на все по-нови принципи на лечение,насочени срещу различните аспекти в разнообразната болестна структура и (2) приложение на комбинации от медикаменти с различен профил, за да може максимално широко да се покрие патогенетичния спектър.

Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) са най-новият терапевтичен принцип, който влезе в арсенала за лечение на ЗД2. Те блокират обратната резорбция на глюкоза в проксималните тубули на бъбрека, водейки да загуба на по-голямо количество глюкоза с урината и намаление на нивата й в кръвта. Този механизъм на действие е принципно различен от всички, с които разполагахме до сега за лечение на диабета и дава няколко съществени предимства: независим от инсулина и сигурен глюкозо-понижаващ ефект, толерантност към практически всички широко използвани диабетни лекарства, малко системни странични ефекти, нисък риск от хипогликемии и повишаване на теглото и др.. От известните понастоящем странични ефекти може да се отбележи повишаване на честотата на генитални инфекции предимно при жените. Всички тези качества правят SGLT2 – инхибиторите

Abstract

Diabetes mellitus (DM) and especially type 2 (DM2) became an epidemic, requiring the mobilization of tremendous scientific resource in search of optimal therapeutic approaches aimed at diminishing the personal and social burden of the disease. Being a pathological process in all organs and tissues, DM has a complex pathogenesis, which necessitates (1) searching of new therapeutic principles, focused on the different aspects of the diverse structure of the disease and (2) implementation of combinations of drugs with different profile to cover the broad pathogenetic spectrum of the disease.

The sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors represent the newest therapeutic class of drugs approved for the treatment of DM2. They block the glucose reabsorption in the proximal kidney tubule resulting in loss of increased amount of glucose in the urine and decrease of its blood concentration. This mechanism of action differs from all principles we already have for the treatment of diabetes, giving some important advantages to the new medication group: insulin-independent and reliable glucose lowering effect, tolerance to practically all drugs used today, less systemic side effects, low risk for hypoglycemia and weight gain, etc. From the currently known adverse effects, the increase of the genital infections mostly in female patients should be mentioned. All cited features of the SGLT2 inhibitors promote them as a promising new class of drugs for the treatment of diabetes.

един обещаващ нов клас медикаменти за лечението на захарния диабет.

Ключови думи:

захарен диабет, бъбрек, SGLT2-инхибитори

Key words:

diabetes mellitus, kidney, SGLT2-inhibitors

„Ако искаш да се помириш с противника си, трябва да работиш с него, тогава той ти става партньор."

Нелсон Мандела

Съвременни и бъдещи възможности за лечение на захарен диабет тип 2

Разпространението на захарния диабет (ЗД), и по-специално тип 2 (ЗД2), доби пандемичен характер и наложи мобилизацията на огромен научен потенциал в търсене на оптимални терапевтични подходи с оглед намаляване на индивидуалната и социалната тежест на болестта. Понастоящем в световен мащаб разполагаме с 13 групи медикаменти за лечение на ЗД2, като 9 от тях са орални, а останалите 4 – инжекционни.

1. **Орални средства** – бигваниди, СУП, глиниди, тиазолидиндиони, алфа-глюкозидазни инхибитори, DPP-4 инхибитори, SGLT2 инхибитори, свързващи жлъчните киселини смоли, допамин-рецепторни агонисти;

2. **Инжекционни средства** – GLP-1 рецепторни агонисти, човешки инсулини, аналогови инсулини, амилинови аналози.

С изключение на свързващи жлъчните киселини смоли, допамин-рецепторни агонисти и амилинови аналози всички останали групи медикаменти се използват и у нас. Имайки предвид богатата палитра от медикаменти за лечение на ЗД2, изборът и мониторирането на лечението му се превръща в изкуство. Пъстротата на терапевтичната картина се увеличава от необходимостта целите на лечението да бъдат индивидуализирани според рисковия профил на конкретния пациент, както и от възможностите за разнообразни комбинации от различни медикаменти. Резонно възникват въпросите „А трябва ли да се търсят още възможности? Не са ли достатъчни наличните групи медикаменти? Новите лекарства наистина ли са по-добри от старите?" В своя анализ на ефективността на антидиабетното лечение през периода 2007-2010 г. спрямо 2003–2006 г. S. Casagrande и сътр. (2013 г.) установяват, че въпреки въвеждането на инкретин-базираната терапия през 2006 г., частта от пациентите с добър гликемичен контрол не се е увеличила (1).

Отговорите на тези въпроси не са еднозначни и ще бъдат получени занапред, но е ясно, че бидейки патологичен процес във всички органи и системи, диабетът има сложна патогенеза, която налага *първо* – търсене на все по-нови принципи на лечение, насочени срещу различните аспекти в разнообразната болестна структура и *второ* – приложение на комбинации от медикаменти с различен профил, за да може максимално широко да се покрие патогенетичния спектър. Възможно е именно липсата на ефективно комплексно терапевтично противодействие спрямо всички патогенетични пътища – в панкреаса, черния дроб, мускулите, мастната тъкан, мозъка, бъбрека, червата и т.н. да е причината за терапевтичната ни инсуфициентност. Затова в момента активно се работи във все повече насоки за търсене на нови принципи и таргетни молекули за лечение на ЗД2: FFAR1, GPR119, чернодробни протеини (betatrophin), FOXO1, антагонисти на глюкагоновите рецептори и глюкагонови антагонисти, оксинтомодулин, глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6,-дифосфатаза, гликоген фосфорилаза, CPT1A (CPT-1), АМФ-киназа, SIRT1, PTPN1 (PTP1B), FGF21, IKKβ–NFκB път, IL1β рецепторни антагонисти и антитела, HSD11B1 (11β-HSD1, глюкагон и GLP-1 ко-агонисти (2).

Връщайки се към реалните възможности ще бъде разгледан един нов терапевтичен принцип, на който е базирана най-скоро навлязлата група медикаменти – SGLT2 инхибиторите. Те целят превръщането на бъбрека в съюзник в лечението на хипергликемията.

Участие на бъбрека в патогенезата на захарния диабет

Бъбрекът винаги е бил считан за жертва на ЗД, увреждан както от хипергликемията, така и от артериалната хипертония, дислипидемията и др. асоциирани със ЗД фактори, но и включваща се вторично, след разгръщане на нефропатията, в задълбочаването на патологичния процес.

Бъбреците участват в контрола на кръвната захар като повишават нивата ѝ, когато тя не достига и ги намаляват, когато е в повече. Те повишават гликемията с участието на поне 3 различни механизма:

1. Глюконеогенеза; 2. Гликогенолиза;
3. Обратна резорбция на филтрираната глюкоза.

При здрави лица на гладно бъбреците допринасят за 1/5 до 1/4 от циркулиращата глюкоза, а останалото количество се осигурява от черния дроб. Бъбречната **глюконеогенеза** доставя 15-55 г глюкоза дневно и се осъществява предимно в проксималните тубулни клетки на бъбречната кора. Инсулинът я намалява както директно, така и чрез намаляване на субстратите – лактат, глутамин и глицерол, а адреналинът има противоположен ефект – стимулира глюконеогенезата, набавянето на субстрати за нея, отделянето на глюкозата и инхибира инсулиновата секреция (3). При ЗД2 активността на глюконеогенезата се повишава с около 300% (за сравнение чернодробната глюконеогенеза – само с 30%) (4). **Гликогенолизата**, която при здрави е минимално застъпена, в условията на ЗД има значително по-голям дял в продукцията на глюкоза поради кумулацията на гликоген в бъбреците (5).

В *постпрандиалната* фаза освобождаването на глюкоза от бъбреците се увеличава 2 пъти. По този начин за период от 4-6 часа след храна бъбрекът допринася за около 60% от освободената ендогенна глюкоза (6). При ЗД2 бъбреците са причина за 40% от постпрандиалното повишаване на ендогенно освобождаваната глюкоза (3).

Бъбречната реабсорбция има ключова роля в съхранението на глюкозата (и енергията) в организма. Тя е един хомеостазен механизъм, работещ много добре в условията на здраве. Физиологично през гломерулите се филтрира около 160–180 г. глюкоза, която след това напълно се реабсорбира в проксималните тубули. Основна роля за реабсорбцията имат двата натриево-глюкозни ко-транспортера 1 и 2 (sodium glucose co-transporters – SGLT1 и SGLT2), разположени на луминалната стена на тубулните клетки. По-голямо значение (90% от реабсорбцията на глюкозата) има SGLT2, който е разположен по-близо (S1 сегмент) до гломерула от SGLT1 (S3 сегмент) в проксималния тубул. SGLT2 е ниско афинитетен, но високо капацитивен транспортер, който вкарва натрия и глюкозата в тубулната клетка в съотношение 1:1. Енергията, необходима за работата му (активно пренасяне на глюкозата срещу концентрационния ѝ градиент) се генерира от градиента на натриевия електрохимичен потенциал. Той се поддържа от работата на натриево-калиевата АТФ-аза, функционираща на противоположния полюс на тубулната клетка (базолатералната мембрана), която изпомпва интрацелуларния натрий към кръвта, като го разменя за калий (7). Повишеното количество глюкоза в тубулната клетка се извежда към кръвта по концентрационния градиент с помощта на глюкозния транспортер GLUT2. Другият ко-транспортер – SGLT1 е разположен по-дистално в проксималния тубул и работи при съотношение 2:1 на вкарания натрий и глюкоза. Той е високо афинитетен, но ниско капацитивен и има за задача да реабсорбира глюкозата в тубула, останала след действието на SGLT2. Функцията му е куплирана по-нататък с GLUT1, прехвърлящ глюкозата от тубулната клетка в кръвта (8).

При здрави лица цялата филтрирана глюкоза се реабсорбира до достигане на бъбречния праг (гликемия 10–11 mmol/l). По-нататък, с увеличаване нивата на глюкозата, типични за ЗД, се получава глюкозурия. В експериментални модели е доказано повишаване на бъбречния глюкозурични праг при ЗД (9). При хора със ЗД бъбречният праг варира значително в диапазона 6,2–13.3 mmol/l, но е установено, че като правило е повишен над 11 mmol/l. Хипергликемията увеличава количеството филтрирана глюкоза, но и реабсорбцията ѝ нараства до максимума си в тубулите поради „up"-регулация на експресията на SGLT2 (10-12). В този случай транспортният механизъм има неблагоприятен ефект на поддържане на по-високите нива на гликемията. Екзогенно ограничаване на реабсорбционния капацитет на бъбрека би довело до увеличаване на загубата на глюкоза с урината и намаляването ѝ в кръвта.

В ***обобщение,*** 1. Бъбрекът има съществена функция в глюкозната хомеостаза, целяща поддържането на постоянни нива на гликемията чрез глюконеогенеза, гликогенолиза и реабсорбция на глюкозата от урината, които имат еволюционно благоприятен ефект за съхранение на енергията и стабилност на системата. 2. В условията на ЗД тези механизми способстват поддържането на хипергликемия, водеща по-нататък до увреда на самия бъбрек.

SGLT2 инхибитори

На базата на горните изводи се поражда идеята за ограничаване на този бъбречен консервиращ глюкозата ефект чрез блокиране на по-значимия ко-транспортер - SGLT2. Другата причина за неговия избор е значително по-селективното му присъствие практически само в бъбреците в сравнение с по-широко разпространения SGLT1 (гастро-интестинален тракт, черен и бял дроб и др.).

Исторически появата на новата идея е способствано от наблюденията върху пациенти с фамилна ренална глюкозурия – автозомно рецесивно заболяване с мутация на SLC5A2 гена, кодиращ SGLT2. Пациентите с хетерозиготната форма отделят до 10 г. глюкоза дневно и като правило нямат съществени оплаквания. Хомозиготите отделят до 200 г, но въпреки това се описват също като асимптомни, без полиурия, полидипсия, бъбречно заболяване и повишена честота на уроинфекциите (13, 14). През 1835 г. е изолиран phlorizin от ябълково дърво, а през 1987 г. го прилагат на модел плъхове с парциална панкреатектомия и постигат нормализиране на гликемията и значително подобряване на състоянието (15). Още около 35 г. бяха необходими, за да бъдат регистрирани от Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) първите представители на този клас – *dapagliflozin* (EMA- 2012 г.), *canagliflozin* (2013 г.) и empagliflozin (2014 г.). В различни стадии на предрегистрационни проучвания са *ipragliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin* и *ertugliflozin*.

Целта на този кратък обзор не е детайлното представяне на изследователските програми от клинични студии на отделните молекули, а оформяне на общо впечатление за класа медикаменти. Като по-детайлни могат да бъдат препоръчани някои актуални обзори (3,2,16-18). Директните сравнителни (head-to-head) проучвания понастоящем са недостатъчни, за да може да се направи убедителна препоръка за един или друг представител.

■ **Степен на научна проученост** - към 1.12.2014 г. в литературата (PubMed) най-голям е обемът информация за *dapagliflozin* (228 статии), следван от *canagliflozin* (156 статии), *empagliflozin* (91 статии), *ipragliflozin* (30 статии), *tofogliflozin* (18 статии), *luseogliflozin* (13 статии) и *ertugliflozin* (1 статия).

■ **Селективността** за SGLT2 спрямо SGLT1 е много висока (≥1000 пъти) при *dapagliflozin, empagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin* и по-ниска (250-500 пъти) при *canagliflozin and ipragliflozin* (19).

■ **Положителни страни на SGLT2 инхибиторите:**

о ***Нисък риск от хипогликемия.*** Ефектът SGLT2 инхибиторите зависи от:

1. Нивото на гликемията; 2. Гломерулната филтрация (ГФ).

Това означава, че колкото по-декомпенсиран е ЗД и съхранена ГФ, толкова по-изразен ще е терапевтичният ефект. Те не блокират напълно SGLT2. С приближаването на гликемията към нормалните стойности все по-малко глюкоза се губи, което означава по-нисък риск от хипогликемия.

О ***Неинсулинозависимият им механизъм на действие*** с намаляване на бъбречния гликемичен праг е уникален и ги прави приложими практически при всички ситуации, стига да има адекватна ГФ – над 60 (*dapagliflozin*) и 45 (*canagliflozin*) ml/min/1,73m^2.

О ***Ефективността*** им, оценена с намалението на HbA_{1c}, е в диапазона 0,5–1% (20).

О ***Намаляване на телесното тегло*** с 1–5 кг вследствие загубата на калории с глюкозурията.

О ***Понижаване на артериалното налягане*** (особено систолното) от порядъка на 3-7 mm Hg. Механизмът е свързан преди всичко с осмотичната диуреза. Не са установени значими промени в РААС системата, които могат да се предположат във връзка с натриурезата. Дори и такива да съществуват, те биха балансирали благоприятно повишената задръжка на натрий в бъбреците, която е установена при ЗД2. Не се наблюдават тревожни признаци на ортостатизъм, но се налага внимание при пациенти на диуретично лечение и възрастни.

о ***Могат да се комбинират*** практически с всички други групи лекарства, като има доказателствени данни за комбинациите с метформин, СУП, инсулин.

о ***Увеличение на HDL.***

о Макар и понастоящем да имат индикации за ЗД2, в бъдеще вероятно ще могат да бъдат прилагани заедно с инсулина при ***ЗД1***, както показаха две студии с *dapagfliflozin* и *empagliflozin* (21, 22).

о Възможно е да бъдат използвани и ***при затлъстяване,*** ако бъде включено като индикация.

■ ***Недостатъци***

о ***Увеличаване на риска от генитални микотични (5X) и уроинфекции*** (40%) при жените (23). Те обикновено са леки и не налагат прекратяване на лечението (20).

о ***Увеличение на LDL (24).***

о ***Полиурия.***

о Макар и да се очаква *благоприятен сърдечно-съдов профил на безопасност,* все още липсват резултати от такива студии, които са в ход, съобразно препоръките на FDA от 2008 г.

о Няма достатъчно проучвания при лица в напреднала възраст.

о Няма достатъчно дългосрочни проучвания.

Както в Европа, така и у нас понастоящем вече е регистриран и реимбурсиран първият SGLT2 инхибитор – *dapagliflozin*.

Заключение

Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) са най-новият терапевтичен принцип, който влезе в арсенала за лече-

ние на ЗД2. Те блокират обратната резорбция на глюкоза в проксималните тубули на бъбрека, водейки да загуба на по-голямо количество глюкоза с урината и намаление на нивата ѝ в кръвта. Този механизъм на действие е принципно различен от всички, с които разполагахме до сега за лечение на ЗД и дава няколко съществени предимства: независим от инсулина и сигурен глюкозо-понижаващ ефект; толерантност към практически всички широко използвани диабетни лекарства; малко системни странични ефекти; нисък риск от хипогликемии и повишаване на теглото и др. От известните понастоящем странични ефекти може да се отбележи повишаване честотата на гениталните инфекции, предимно при жените. Всички тези качества правят SGLT2–инхибиторите един обещаващ нов клас медикаменти за лечението на захарния диабет.

References

1. **Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC.** The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2271-2279.
2. **Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S.** Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383(9922): 1068-1083.
3. **Wilding JP.** The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014; 63(10): 1228-1237.
4. **Gerich JE.** Role of the kidney in normal glucose homeostasisand in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136–142.
5. **Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M.** Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382–391.
6. **Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE.** Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E419–427.
7. **Wood IS, Trayhurn P.** Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89: 3–9.
8. **Wright EM.** Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F10–18.
9. **Liang Y, Arakawa K, Ueta K, Matsushita Y, Kuriyama C, Martin T et al.** Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS One* 2012; 7 :e30555.
10. **Guyton A, Hall J.** Textbook of Medical Physiology. *Philadelphia, PA*: Elsevier Saunders; 2006.
11. **Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ.** Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes–results of a hyperglycaemic glucose clamp study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2166–2171.
12. **Ruhnau B, Faber OK, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B.** Renal threshold for glucose in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 27–33.
13. **Calado J, Sznajer Y, Metzger D, Rita A, Hogan MC, Kattamis A, et al.** Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3874–3879.
14. **Santer R, Kinner M, Lassen CL, R. Schneppenheim, P. Eggert, M. Bald, et al.** Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873–2882.
15. **Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA.** Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79 (5): 1510-1515.
16. **Moses RG, Colagiuri S, Pollock C.** SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *Australas Med J* 2014; 7(10): 405-415.
17. **Nauck MA.** Update on developments with SGLT2inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1335-1380.
18. **Peene B, Benhalima K.** Sodiumglucose transporterprotein2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014; 5(5): 124-136.
19. **Washburn WN, Poucher SM.** Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(4): 463-486.
20. **Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, et al.** Beyond Metformin: Safety Considerations in the Decision-Making Process for Selecting a Second Medication for Type 2 Diabetes Management Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2014; 37: 2647–2659.
21. **Henry RR, Rosenstock J, Chalamandaris A-G, Kasichayanula R, Bogle A, Griffen SC.** Exploring the potential of dapagliflozin in type 1 diabetes: phase 2a pilot study [abstract]. *Diabetes* 2013; 62: LB20.
22. **Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1480–1483.
23. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262–274.
24. **Lamos EM, Younk LM, Davis SN.** Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug MetabToxicol* 2013; 9: 763–775.

Address for correspondence:

Проф. Здравко Каменов,

Клиника по Ендокринология, МУ– София, УМБАЛ „Александровска“,
ул. „Георги Софийски“ 1, София,
e-mail: zkamenov@hotmail.com

Kamenov, Zdravko A.

Clinic of Endocrinology, „Alexandrovska“ University Hospital,
Medical University - Sofia
e-mail: zkamenov@hotmail.com

Автоимунни промени при жени с постпартална тиреоидна дисфункция

Аргатска, Антоанета В.[1], Нончев, Боян Ив.[1], Орбецова, Мария М.[1], Пехливанов, Благовест К.[2]

[1] Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната,
[2] Клиника по Акушерство и Гинекология, УМБАЛ „Св. Георги", МУ, Пловдив

Адрес за кореспонденция

Д-р Антоанета Аргатска,

Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги",
Ул. „Васил Априлов" №15А, Пловдив – 4000,
e-mail: lakalma@abv.bg

Резюме

Автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) се срещат с повишена честота при жените в периода след раждане. Постпарталният тиреоидит (ППТ) е най-често наблюдаваната проява на $АТ_З$ в този период като са описани и случаи на дебют или рецидив на Базедова болест. Промените в тиреоидната функция през първата година след раждане често могат да се дължат и на влошаване на предшестващо АТЗ. Поради това ролята на тиреоидните автоантитела за възникване и развитие на постпартална тиреоидна дисфункция (ППТД) остава обект на дискусия.

Цел: Да се проучат промените в тиреоидния автоимунитет при жени с ППТД.

Пациенти и методи: В настоящия анализ са включени 42 жени с ППТД (16 с хипотиреоидизъм и 26 с тиреотоксикоза). Изследвани са ТСХ, св.$Т_4$, св.$Т_3$, антитиреопероксидазни антитела (ТПОАт), антитиреоглобулинови антитела (ТгАт), ТСХ-рецепторни антитела (ТРАт) и е проведено ултразвуково изследване (УЗИ) на щитовидната жлеза на 3-ти постпартален месец.

Резултати: Позитивни титри на тиреоидните автоантитела са установени при общо 33 (75,57%) от обследваните жени. Установена е статистически значима корелация между ТСХ и ТПОАт в хипотиреоидната група и между св. $Т_3$, св. $Т_4$ и ТРАт в групата на пациентките с тиреотоксикоза. Титрите на ТПОАт са статистически значимо по-високи при жените с хипоехогенност на жлезата над 2 ст. (477,62±72,93 IU/ml) спрямо случаите, при които ехогенността е близка до нормата (244,79±81,75 IU/ml), P=0,049. Не се отчитат сигнификантни различия в ехогенността на паренхима в зависимост от титрите на ТгАт и ТРАт. Оценката на тиреоидния обем също не показва значими разлики между жените с позитивни и с негативни титри на автоантителата.

Изводи и заключение: ППТД протича най-често с повишени титри на тиреоидните автоантитела. Хормоналните и морфологичните тиреоидни нарушения са по-изразени при по-високи титри на антителата. Възникналите тиреоидни отклонения в периода след раждане налагат динамична оценка и индивидуализиран подход за определяне нуждата от медикаментозно лечение.

Key words: автоимунни тиреоидни заболявания, постпартален тиреоидит, постпартална тиреоидна дисфункция, хипотиреоидизъм, тиреотоксикоза

Въведение:

Автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) се срещат с повишена честота при жените в периода след раждане. Постпарталният тиреоидит (ППТ) е най-често наблюдаваната проява на АТЗ като са описани и случаи на дебют или рецидив на Базедова болест (1). Освен това, про-

мените в тиреоидната функция през първата година след раждането често са причинени от влошаване на предшестващ хроничен автоимунен тиреоидит (2). Най-специфичният показател, обуславящ имунопатогенезата на постпартталната тиреоидна дисфункция (ППТД), е наличието на тиреоидни автоантитела (ТААт), но в малък процент от случаите нарушенията се развиват при негативни титри на ТААт (3). Поради това становищата на изследователите относно влиянието на ТААт за възникване и протичане на ППТД и взаимовръзката между имунологичните, хормоналните и морфологичните тиреоидни характеристики са нееднозначни. Ролята на ТААт като маркер за прогнозиране на дългосрочния тиреоиден функционален статус и необходимостта от трайно лечение остават обект на изследване.

Цел: Да се проучат промените в тиреоидния автоимунитет при жени с постпартална тиреоидна дисфункция.

Пациенти и методи: В настоящия анализ са включени 42 жени с ППТД на възраст от 22 до 38 години, средна възраст 30,79±0,66 г. Характеристиките на изследваните жени са представени в Таблица 1.

Измерени са серумните нива на тиреоид-стимулиращ хормон (ТСХ), свободен трийодтиронин (св. T_3) и свободен тироксин (св. T_4), антитиреопероксидазни антитела (ТПОАт) и антитиреоглобулинови антитела (ТгАт) по имунохемилуминисцентен метод (ECLIA). С оглед диференциална диагноза на тиреотоксичния синдром при тези пациентки е изследвано нивото на ТСХ-рецепторни антитела (ТРАт). Проведено е ултразвуково изследване на щитовидната жлеза с оценка на обема и ехогенността на тиреоидния паренхим. Всички изследвания са извършени на 3-ти месец след раждане при спазване на стандартизирани условия за провеждането им. При пациентките с предшестваща тиреоидна патология, провеждащи заместително лечение, дозата на хормоналния препарат след бременността е коригирана според препоръките за добра клинична практика.

За статистическа обработка на данните са използвани Т–тест при независими извадки и корелационен анализ. За ниво на значимост е прието P<0,05.

Резултати: Клинични белези за тиреоидна дисфункция са установени при общо 16 жени от изследваната група. В останалите случаи диагнозата е поставена въз основа на хормонални критерии (Табл. 2).

При 25 от обследваните пациентки се касае за нововъзникнала ППТД. При останалите 17 болни хормоналните нарушения са отчетени на фона на предшестваща тиреоидна патология – най-често автоимунен тиреоидит. Анализът на резултатите установява позитивни титри на ТААт при 33 пациентки (78,57% от всички случаи). Честотата на позитивните титри и средните стойности на автоантителата са отразени в Таблица 3.

Таблица 1.

Характеристика на изследваните жени

Пациенти		**n**	**%**
Възраст (год.)	Средна	30,79±0,66	
	Обхват	22-38	
Постпартална тиреоидна дисфункция			
	Хипотиреоидизъм	16	38,1
	Тиреотоксикоза	26	61,9
Предшестващо тиреоидно заболяване			
	Да	17	40,5
	Не	25	59,5
ТПОАт			
	(+)	31	73,8
	(-)	11	26,2
ТгАт			
	(+)	14	33,3
	(-)	28	66,7
ТРАт			
	(+)	5	19,23
	(-)	21	80,77
Обем на щитовидна жлеза (мл)		12,26 ± 4,90	
Хипоехогенност на паренхима			
	0-1ст.	11	26,19
	2-4 ст.	31	73,81

Таблица 2.

Разпределение на жените въз основа на клиничната форма на ППТД.

Клинична форма	**Субклинична**	**Клинична**
Хипотиреоидизъм	10	6
Тиреотоксикоза	15	11
Общо:	26	16

В множество проучвания се доказва водещото патогенетично значение на ТПОАт за развитие на ППТД (4). Съпоставката на хормоналните нива при изследваните жени в зависимост от титрите на ТПОАт, обаче, не показа статистически значими различия. Установява се

тенденция за по-високи стойности на ТСХ при ТПОАт позитивните носителки, но разликата не достига сигнификантност, вероятно поради малкия брой случаи с негативни титри на ТПОАт. Не се отчитат и разлики в обема на щитовидната жлеза при групите с позитивни и негативни титри на ТПОАт (Табл. 4).

Установи се статистически значима зависимост между нивата на ТСХ и титрите на ТПОАт при случаите с хипотиреоидизъм на 3-ти месец след раждане (r = 0,53, P=0,035) (Фиг. 1а.) При тиреотоксичните болни се отчита сигнификантна корелация между титрите на ТРАт и свободните фракции на T_3 и T_4 (Фиг. 1б и 1в).

Хипоехогенността на тиреоидния паренхим е характерен белег на АТЗ. Статистическият анализ показва, че титрите на ТПОАт (477,62± 72,93 IU/ml) са значимо по-високи при жените с хипоехогенност на жлезата над 2ст. спрямо случаите, при които ехогенността е

Таблица 3.

Нива на ТААт при жените с ППТД.

Антитела		Хипотиреоидизъм	Тиреотоксикоза
ТПОАт	(+)	13	18
	(-)	3	8
ТПОАт (IU/ml) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$		469,92±104,84	445,35±79,49
ТгАт	(+)	6	8
	(-)	10	18
ТгАт (IU/ml) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$		57,72±25,57	100,88±47,91
ТПОАт (+) и ТгАт (+)	да	5	7
	не	13	19
ТРАт	(+)	-	5
	(-)	-	19
ТРАт (U/L) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$		-	10,11±4,20

Таблица 4.

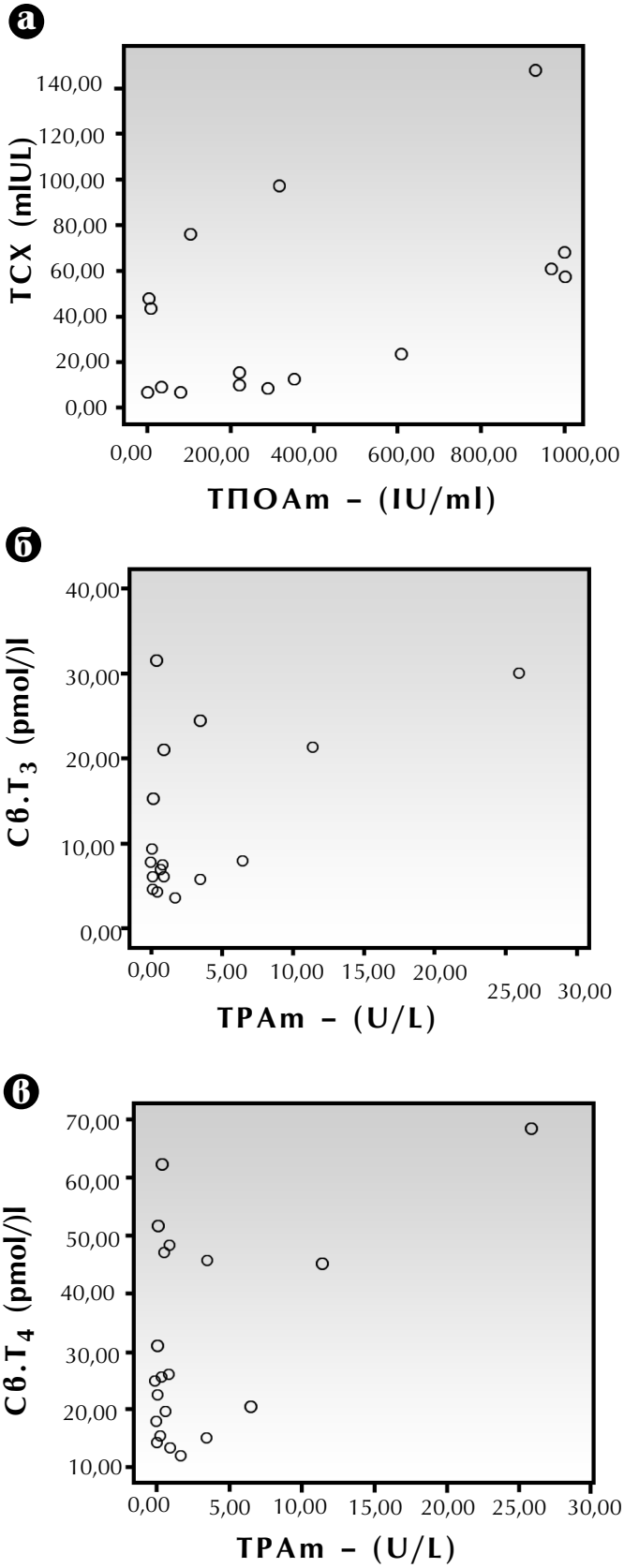
Нива на хормоналните показатели в зависимост от титрите на ТПОАт.

	Хипотиреоидизъм (n=16)			Тиреотоксикоза (n=26)		
	ТПОАт (+)	P	ТПОАт (-)	ТПОАт (+)	P	ТПОАт (-)
ТСХ (mIU/l) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$	45,71±12,19	>0,05	32,83±13,10	0,08±0,02	>0,05	0,08±0,03
Св.Т4 (pmol/l) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$	6,98±0,90	>0,05	5,94±2,01	29,40±4,05	>0,05	22,75±5,98
Св.Т3 (pmol/l) $(\bar{x} \pm S\bar{x})$	3,67±0,50	>0,05	4,60±0,426	11,01±1,99	>0,05	9,51±3,72
Тиреоиден обем (ml)	12,91±1,41	>0,05	12,88±1,23	13,14±1,67	>0,05	11,51±1,31

близка до нормата (244,79±81,75 IU/ml), P=0,049. Не се отчитат сигнификантни различия в ехогенността на паренхима в зависимост от титрите на ТгАТ и ТРАт.

Обсъждане: Резултатите от настоящото проучване потвърждават значимата роля на автоантителата за развитие на ППТД. Данни за имунологични нарушения се установяват при 78,57% от изследваните жени на 3-ти месец след раждане. Автоимунната патогенеза на тиреоидната дисфункция в постпарталния период се доказва в множество проучвания (5). Развитието на ППТД отразява състоянието на селективен имунен толеранс през бременността, последвано от имунологичен „re-bound" феномен в постпарталния период (6, 7). Хормоналните нарушения и морфологичните промени в паренхима на жлезата са по-изразени при жените с високи титри на ТААт. Установената сигнификантна корелация между ТСХ и ТПОАт при случаите с хипотиреоидизъм е в съответствие с доказаните цитотоксични свойства на тези антитела (1, 8). Водещото значение на ТПОАт в развитието на хипотиреоидизъм в постпарталния период се потвърждава и от други изследвания (9). Позитивният титър на ТПОАт в първия триместър е доказан рисков фактор, определящ 50% риск от развитие на ППТД (10). Имайки предвид, че само половината от ТПОАт позитивните жени развиват клинични симптоми на ППТ, може да се предположи, че титърът на антителата е само маркер за заболяването, а имунологичните нарушения се медиират от клетъчно-зависими фактори. Наличието на автоантитела е диагностичен и прогностичен маркер, а титърът на антителата насочва към преобладаване на определен тип имунен отговор Th1 или Th2. Изтъкват се нарушения в баланса между лимфоцитните субпопулации – Th1, Th2, NK-клетки и техните регулатори T-reg лимфоцити

Фигура 1. Корелации между хормонални и имунологични показатели при жените с ПППТД.



(7) и комплемент-свързани механизми, като степента на активация на системата на комплемента корелира с морфологичните промени и тежестта на тиреоидната дисфункция. В настоящото проучване попадат 9 жени с данни за тиреоидни нарушения без да се откриват повишени титри на автоантителата, което е потвърждение за вероятно преобладаване на Th1 имунен отговор с участие на клетъчно медииран деструктивен процес. При някои жени с предшестващи бременността автоимунни заболявания на щитовидната жлеза може да се наблюдава влошаване на тиреоидния функционален и морфологичен статус (2). В настоящия анализ са включени 17 пациентки с предшестващо тиреоидно заболяване, главно автоимунен тиреоидит. При жените, провеждащи заместително лечение, дозата на левотироксина след раждане е коригирана спрямо тази преди бременността. Приема се, че тиреоидната дисфункция в тези случаи е изява на интензифициращ се имунологичен конфликт.

Хипотиреоидизмът, възникнал de novo или задълбочаването на хормоналния дефицит при жени с предшестваща хипофункция на щитовидната жлеза, може да претърпи динамично обратно развитие, но при дългосрочно проследяване за период от 5 години е установено, че 30 до 50% от жените, прекарали епизод на ППТД, развиват траен хипотиреоидизъм (11).

Тиреотоксикозата, възникнала през първите 12 месеца след раждане, налага извършване на диференциална диагноза между тиреотоксична фаза на ППТД и дебют или рецидив на Базедова болест. Водещ диференциално-диагностичен белег е нивото на ТРАт. Повишени титри на ТРАт в нашето проучване са отчетени при 5 жени, като се установява корелация между стойностите им и свободните фракции на тиреоидните хормони. Посочените данни позволяват да се приеме, че при тези болни тиреотоксичният синдром се дължи на хипертиреоидизъм и е следствие на стимулиращата активност на ТРАт. В останалите случаи се касае за преходна тиреотоксична фаза на постпартален тиреоидит.

Изводи и заключение:

Постпартална тиреоидна дисфункция протича най-често с повишени титри на тиреоидните автоантитела. Хормоналните и морфологичните тиреоидни нарушения са по-изразени при по-високи титри на антителата. Възникналите тиреоидни отклонения в периода след раждане налагат динамична оценка и индивидуализиран подход за определяне нуждата от медикаментозно лечение.

Thyroid Autoimmuniity in Women with Postpartum Thyroid Dysfunction

Argatska, Antoaneta V.[1], Nonchev, Boyan Iv.[1], Orbetzova, Maria M.[1], Pehlivanov, Blagovest K.[2]
[1] Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
[2] Clinic of Obstetrics and Gynaecology,
„Sv. Georgy", University Hospital, Medical University, Plovdiv

Address for correspondence:
Dr Antoaneta Argatska,
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy", University Hospital,
15A „Vassil Aprilov" Str, Plovdiv – 4000,
e-mail: lakalma@abv.bg

Abstract

Autoimmune thyroid diseases (AITD) occur with increased frequency in the postpartum period. Postpartum thyroid dysfunction (PPTD) is the most common manifestation of AITD during this period but an onset or a recurrence of Graves' disease have also been described. Furthermore, changes in the thyroid function during the first year after parturition are often caused by aggravation of preexisting AITD. The role of the thyroid autoantibodies (TAAb) for the occurrence and development of postpartum thyroid dysfunction remains a matter of discussion.

Aim: To reveal the changes in thyroid autoimmunity in women with PPTD.

Patients and Methods: A total of 42 women with postpartum thyroid dysfunction (16 with hypothyroidism and 26 with thyrotoxicosis) were included in the study. Assessment of TSH, FT_4, FT_3, TPOAb, TGAb and TSHRAb along with thyroid ultrasound were performed at the 3rd month after parturition.

Results: Positive titers of thyroid autoantibodies were detected in 33 (75,57%) of the studied women. A significant correlation between TSH and TPOAb was found in the group with hypothyroidism. In the women with thyrotoxicosis such correlation was established between THSRAb and FT_3 and FT_4. TPOAb were significantly higher in the women with a 2nd degree thyroid hypoechogenicity (477,62±72,93 U/l) compared to those with close to normal echogenicity (244,79±81,75 U/l; P=0,049). We did not find considerable differences in the parenchymal echogenicity in terms of TAAb and TSHRAb titers. The assessment of thyroid volume also showed no significant differences in the women with positive and negative autoantibody titers.

Conclusion: PPTD is most often associated with high titers of thyroid autoantibodies. Both hormonal and morphological thyroid changes are more pronounced when the antibody titers are higher. Thyroid abnormalities in the period after parturition require dynamic evaluation and an individualized approach to determine the need for treatment.

Key words: autoimmune thyroid disease, postpartum thyroiditis, postpartum thyroid dysfunction, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

Въведение:

Introduction: Autoimmune thyroid diseases (AITD) occur with increased frequency in women during the postpartum period. Postpartum thyroiditis (PPT) is the most common manifestation of the AITD, but an onset or a relapse of Graves' disease have also been described. Furthermore, the changes in the thyroid function over the first year after parturition are often caused by exacerbation of underlying chronic autoimmune thyroiditis (2). The most specific marker with regard to immunopathogenesis of postpartum thyroid dysfunction (PPTD) is the presence of thyroid autoantibodies (TAAb), but in a small percentage of cases thyroid disorders can develop in the absence of TAAb (3). Therefore, the impact of TAAb for the occurrence and course of PPTD and the relationship between immunological, hormonal and morphological thyroid features prompt further investigation. The role of TAAb as an indicator for predicting long-term thyroid functional

status and need for continuous treatment is still to be elucidated.

Aim: To investigate the changes in thyroid autoimmunity in women with PPTD.

Patients and Methods: A total of 42 women with PPTD aged between 22 and 38 years, mean age 30,79±0,66 years were included in the study. The characteristics of the women are presented in Table 1.

Serum levels of the thyroid-stimulating hormone (TSH), free T3 (fT_3), free T4 (fT_4), antibodies against thyroperoxidase (TPOAb) and antibodies against thyroglobulin (TgAb) were investigated using immunochemiluminometric assay (ECLIA). In order to verify the postpartum thyrotoxic syndrome in these patients the level of the TSH receptor antibodies (TSHRAb) was measured. An ultrasound of the thyroid gland evaluating the size and echogenicity of the thyroid parenchyma was performed. All tests were performed at the third postpartum month in accordance with the standard procedures. In the women with previously diagnosed autoimmune thyroiditis receiving replacement therapy, the dose of levothyroxin after pregnancy was adjusted according to the good clinical practice guidelines. The statistical methods included independent sample T-test and correlation analysis. Level of significance was accepted at P <0,05.

Results: Clinical signs of thyroid dysfunction were found in 16 of the studied women. In the rest of the cases, the diagnosis was made on the basis of hormonal criteria (Table 2).

In 25 of the studied women a newly developed PPTD was diagnosed. In the remaining 17 women hormonal disorders occurred as a result of aggravation of a preceding thyroid disease tah was most often autoimmune thyroiditis. The data analysis found positive TAAb titers in 78,57% of all cases. The incidence of positive titers and the mean serum autoantibodies levels?? are shown in Table 3.

Several studies have demonstrated the leading role of TPOAb for the development of PPTD (4). The comparison between the hormone levels in the studied women in relation to TPOAb. however. showed no statistically significant differences. A tendency for higher values of TSH in TPOAb positive patients was observed. but the difference did not reach significance. probably due to the small number of cases with negative titers of TPOAb. There were no considerable variations in the thyroid volume between the groups with positive and negative antibody titres (Table 4).

A statistically significant correlation between TSH levels and TPOAb titers was found in the cases with hypothyroidism three months following delivery (r = 0,53. P = 0,035) (Fig. 1a) In the group of thyrotoxic patients there was a significant correlation between titers of TSHRAb and free fractions of T_3 and T_4 (Fig. 1b and 1c).

Hypoechoic pattern of the thyroid parenchyma is a typical US feature of AITD. The analysis showed that the titers of TPOAb (477,62±72,93 IU/ml) were significantly higher in women with hypoechoic gland of above 2nd degree as compared to the women in which the thyroid echogenicity was close to the normal (244,79±81,75 IU/ml), P=0,049. No significant differences in the echogenicity of the parenchyma in relation to the titres of either TgAb or TSHRAb were estimated.

Table 1.

Characteristics of the studied women.

Patients		n	%
Age (years)	Mean	30,79±0,66	
	Range	22-38	
Postpartum thyroid dysfunction			
	Hypothyroidism	16	38,1
	Thyrotoxicosis	26	61,9
History of thyroid disease			
	Yes	17	40,5
	No	25	59,5
TPOAb			
	(+)	31	73,8
	(-)	11	26,2
TgAb			
	(+)	14	33,3
	(-)	28	66,7
TSHRAb			
	(+)	5	19,23
	(-)	21	80,77
Thyroid volume (ml)		12,26 ± 4,90	
Hypoechogenicity			
	gr. 0-1	11	26,19
	gr. 2-4	31	73,81

Table 2.

Groups of women based on the clinical form of thyroid dysfunction.

Clinical form	Subclinical	Overt
Hypothyroidism	10	6
Thyrotoxicosis	15	11
Total:	26	16

Discussion: The results of this study confirm the major role of the thyroid autoantibodies for occurrence of PPTD. Evidence suggestive for underlying immunological disorder was found in 78,57% of the

studied women three months after the delivery. Many studies provide data on the autoimmune pathogenesis of PPTD (5). The development of PPTD reflects the state of selective immune tolerance during pregnancy, followed by immunological „re-bound" phenomenon in the postpartum period (6, 7). Hormonal disorders and morphological changes of the thyroid parenchyma are more pronounced in women with elevated titers of TAAb. The established significant correlation between the TSH and TPOAb in the cases of hypothyroidism is in accordance with the well-known cytotoxic effects of these antibodies (1, 8). Given that only half of the TPOAb-positive women develop clinical signs of PPTD, it can be assumed that the antibodies titer is only a marker for the disease, whereas the immunological disorders are mediated by cell-dependent factors. The presence of autoantibodies is a diagnostic and prognostic marker and the titre of antibodies implies the predominance of a certain type of immune response Th1 or Th2. Most often, these are aberrations

Table 3.

Levels of TAAb in the women with PPTD.

Antibodies		Hypothyroidism	Thyrotoxicosis
TPOAb	(+)	13	18
	(-)	3	8
TPOAb (IU/ml) $(x \pm S\bar{x})$		469,92±104,84	445,35±79,49
TgAb	(+)	6	8
	(-)	10	18
TgAb (IU/ml) $(x \pm S\bar{x})$		57,72±25,57	100,88±47,91
TPOAb (+) and TgAb (+)	**yes**	5	7
	no	13	19
TSHRAb	(+)	-	5
	(-)	-	19
TRAb (U/l) $(x \pm S\bar{x})$		-	10,11±4,20

Table 4.

Hormone levels in relation to TPOAb titers.

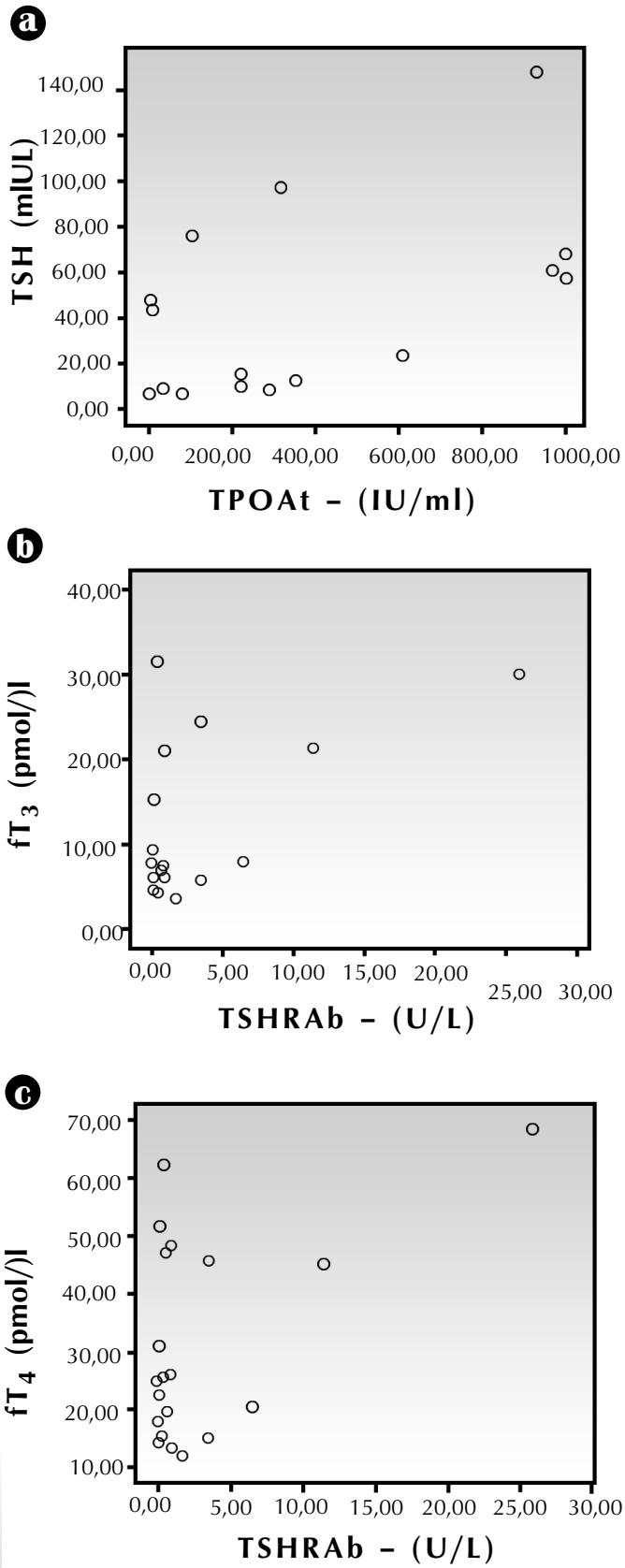
	Hypothyroidism (n=16)			Thyrotoxicosis (n=26)		
	TPOAb (+)	**P**	**TPOAb (-)**	**TPOAb (+)**	**P**	**TPOAb (-)**
TSH (mIU/l) $(x \pm S\bar{x})$	45,71±12,19	>0,05	32,83±13,10	0,08±0,02	>0,05	0,08±0,03
fT4 (pmol/l) $(x \pm S\bar{x})$	6,98±0,90	>0,05	5,94±2,01	29,40±4,05	>0,05	22,75±5,98
fT3 (pmol/l) $(x \pm S\bar{x})$	3,67±0,50	>0,05	4,60±0,426	11,01±1,99	>0,05	9,51±3,72
Thyroid volume (ml)	12,91±1,41	>0,05	12,88±1,23	13,14±1,67	>0,05	11,51±1,31

of the balance between lymphocyte subpopulations - Th1, Th2, NK-cells and their regulators T-reg lymphocytes (7) as well as complement-related mechanisms where the degree of activation of the complement system correlates with the morphological changes and severity of thyroid dysfunction. In this study 9 women presented with thyroid dysfunction in the absence of high autoantibody titers. which is likely to be caused by predominance of Th1 immune response involving the cell-mediated destructive mechanisms. In women with pre-existing autoimmune thyroid disorders worsening of the thyroid functional and morphological state has often been observed (2). Seventeen women with a history of thyroid disease – mainly autoimmune thyroiditis had been included in the study. In the patients receiving replacement therapy, the dose of levothyroxine after the delivery was reduced to that taken before the pregnancy. It can be assumed that the thyroid dysfunction in these cases resulted from postpartum aggravation of the underlying immunological conflict.

The occurrence of hypothyroidism *de novo* or deterioration of the thyroid function in the women with pre-existing thyroid disease can undergo dynamic changes, but a long-term follow-up over a period of five years found that 30 to 50% of women develop permanent hypothyroidism after an episode of PPTD (11).

Thyrotoxic syndrome which presents during the first 12 months after delivery requires consideration of thyrotoxic phase of PPT and debut or relapse of Graves' disease. The main diagnostic tool that helps to verify the diagnosis is the level of TSHRAb. In our study high titers of TSHRAb were present in 5 women and a correlation between their levels and the free fractions of the thyroid hormones was found. These findings lead to the conclusion that in these patients thyrotoxic syndrome was a consequence of hyperthyroidism resulting from the stimulatory activity of TSHRAb. In the rest of the cases thyrotoxicosis was determined as a transient thyrotoxic phase of the postpartum thyroiditis.

Figure 1. Correlations between hormonal and immunological parameters in women with PPTD.



Conclusion:

Postpartum thyroid dysfunction occurs most commonly in association with elevated titers of thyroid autoantibodies. Thyroid hormonal and morphological alterations are more pronounced when the antibody titers are higher. Thyroid disorders manifested in the postpartum period makes it necessary a dynamic assessment and an individualized approach to be taken in order to precise the need for medical treatment.

References

1. **Muller AF, Drexhage HA, Berghout A.** Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605–630.
2. **Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, Rodréguez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R.** Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4000–4005.
3. **Kjupens JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA.** Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1959-1966.
4. **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 2543-2565.
5. **Adlan MA, Premawardhana LDKE.** Thyroid peroxidase antibody and screening for postpartum thyroid dysfunction. *J Thyroid Research* 2011; 2011:745135.
6. **Davies TF.** The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999; 9: 675-684.
7. **Weetman AP.** Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6 (6): 311–331.
8. **Da Costa SM, Netto LS, Coeli CM, Buescu A, Vaisman M.** Value of combined clinical information and thyroid peroxidase antibodies in pregnancy for the prediction of postpartum thyroid dysfunction *Am J of Reprod Immunol* 2007: 58(4): 344–349.
9. **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125.
10. **Lazarus JH, Premawardhana LDKE.** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-452.
11. **Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R.** High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 23(3): 16-19.

Ефект на диети с нисък или висок гликемичен индекс върху плазмените нива на грелин и лептин при хора със затлъстяване

Ханджиева-Дърленска, Теодора С.[1], Карамфилова, Вера Н.[2], Каменов, Здравко А.[2], Бояджиева, Надка И.[1]

[1] Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет, МУ, София

[2] Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, МФ, МУ, София

Адрес за кореспонденция

Д-р Теодора Ханджиева-Дърленска, дм

Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински Университет, София
ул. „Здраве“ 2, 1431 София
e-mail: teodorah@abv.bg

Резюме

Регулацията на апетита и метаболизма се осъществява в хипоталамуса чрез сложни механизми. Основните хормони, които регулират приема на храна са лептин, който потиска апетита, и грелин, който стимулира апетита. В литературата няма достатъчно данни за влиянието на различните диетични фактори (мазнини, белтъчини, гликемичен индекс) върху баланса на тези хормони при затлъстяване.

Целта на нашето проучване е да се изследва ефекта на два хранителни режима, различаващи се по гликемичния индекс-нисък (НГИ) или висок (ВГИ) върху плазмените нива на грелин и лептин, както и върху антропометричните параметри на пациенти със затлъстяване.

Материали и методи. Проведено е 16-седмично рандомизирано, контролирано диетологично проучване при лица с наднормено тегло и затлъстяване. Общият брой на пациентите бе 30, на средна възраст 46 години (26-62), със средна стойност на индекса на телесна маса (ИТМ) – 32,8 (26-43) кг/м^2. Лицата, които покриваха всички включващи и нито един от изключващите критерии бяха рандомизирани в два хранителни режима, различаващи се по гликемичен индекс (нисък или висок). В началото и в края на проучването следните антропометрични и други параметри бяха измерени: телесна маса, ИТМ, обиколка на талия и ханш и съотношение между тях, мастна маса (% и кг), активна мастна маса, артериално налягане, плазмени нива на грелин и лептин.

Резултати. Получените резултати отчитат по-голямо понижение на телесната маса при лицата на диета с НГИ в сравнение намалението на телесната маса при пациентите на диета с ВГИ. Различният гликемичен индекс на храните не води до промяна в плазмените концентрации на грелин и лептин. Въпреки, че не се отчитат статистически промени в хормоните, които регулират апетита, данните показват леко понижение на нивата на лептин при групата на нисък гликемичен индекс.

Заключение. Ниският гликемичен индекс на храните повлиява благоприятно параметрите на затлъстяване. Необходими са дългосрочни изследвания, за да се установи влиянието на диетата в регулацията на апетита и метаболизма.

Ключови думи: грелин, лептин, затлъстяване, гликемичен индекс

Увод

Затлъстяването е хронично метаболитно заболяване, което води до развитието на захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания, рак, остеоартроза и др., както и до влошаване качеството на живот и до повишена смъртност (1, 2). Последните данни сочат, че 1/3 от възрастовото население на САЩ е със затлъстяване (2).

Счита се, че наднорменото тегло се среща по-често при мъже, отколкото при жени, но жените са по-често със затлъстяване (3). Последни данни от национални изследвания, които са представени от International Obesity Task Force (IOTF) показват, че затлъстяването се среща при 10-20% от мъжете, и при 10-25% от жените (2). Световната здравна организация определя затлъстяването като пандемия на XXI век (2). Навлизането на Западния стил на хранене и живот, който се характеризира с прекомерна консумация на мазнини, на бързо усвоими захари и на ниска физическа активност, създаде термина „diabesity" (диабет и затлъстяване) (4).

Затлъстяването се характеризират с дълготраен положителен енергиен баланс. Развитието на затлъстяване се определя от взаимодействието на множество генетични фактори и фактори на средата, което се потвърждава от множество епидемиологични проучвания сред населението (2).

Регулация на апетита

След откриването на първия от хормоните на мастната тъкан – лептина от Y. Zhang и сътр. (8) преди 20 години започна нов период в разгадаването на механизмите на регулация на апетита. Лептинът е хормон, който се отделя от мастната тъкан и сигнализира на структури и пептиди в хипоталамуса да се потисне храненето. Установено е, че лептинът намалява приема на храна. При хора със затлъстяване плазмените нива на лептин за високи, което се дължи на т.нар. лептинова резистентност. През 1999 M. Kojima и сътр. откриха грелина (8). Това е хормон, който се синтезира от ендокринните клетки на стомашната лигавица. Основните функции на грелин са да повишава апетита, да стимулира приема на храна и да намалява мастната оксидация. Преди хранене нивата на грелин в кръвта са високи, а след хранене се нормализират. Установено е, че при лица със затлъстяване плазмените нива на грелин са ниски.

През последните 20 години намалението на приема на мазнини се използва твърде често в превенцията и лечението на затлъстяването. Дълготрайни ефекти на този тип хранителен режим, обаче, не се установяват напълно (5, 6). Затова учените насочиха вниманието си към проучването на алтернативни диетологични подходи. Ролята на въглехидратите и връзката им с развитието на затлъстяване буди винаги голям научен интерес. Jenkins и сътр. (7) считат, че въглехидратите имат различно ниво на абсорбция в кръвообращението и са критичен фактор за наличието на хиперинсулинемия.

Гликемичен индекс на въглехидратните храни

Гликемичният индекс отразява свойството на богатите на въглехидрати храни да повишат нивото на кръвната глюкоза (площта под кривата на - AUC) след прием на 50 g чиста глюкоза през устата (7). След прием на храна с висок гликемичен индекс (ВГИ) се наблюдава бързо повишение на плазмената глюкоза и след това-рязко спадане на хипергликемията, докато консумацията на храна с нисък гликемичен индекс (НГИ) води до постепенно покачване на кръвната глюкоза и бавен спад до достигане на нормогликемия.

Гликемичният индекс (ГИ) се определя по следната формула:

$$\text{ГИ} = \frac{\text{AUC (area under the curve) на 50 g тест храна}}{\text{AUC (area under the curve) на 50 g референтната храна}} * 100,$$

където тест храна е храната, на която се изследва гликемичния индекс; референтната храна представлява 50 g глюкоза.

Според тази формула ГИ се определя, като се изчисли площа под кривата (AUC) 2 часа след прием на изследваната храна и се разделя на изчислената кореспондиращата площ под кривата на референтната храна, като се умножи по 100%. Въглехидратните храни се разделят на такива с нисък (≤50), среден (50-70) и висок (≥70) гликемичен индекс (7).

Съществуват различни механизми, които свързват ГИ със затлъстяването. Храните с НГИ подобряват инсулиновата чувствителност (8). Проучвания на Brand-Miller и сътр. (9) върху ефекта на храни с ВГИ върху мастната тъкан и теглото при здрави доброволци. Резултатите демонстрират повишен енергиен прием и намалена мастна оксидация след прием на храни с ВГИ.

В литературата липсват данни за проучвания върху влиянието на различния гликемичен индекс на храните върху грелин и лептин, хормоните, които регулират апетита и метаболизма. Затова целта на проучването беше да се определи ефикасността на даден хранителен режим в лечението на затлъстяването, както и да се определи влиянието на гликемичния индекс на въглехидратните храни върху секрецията на грелин и лептин в кръвта.

Материали и методи

Проучването представлява 16-седмично рандомизирано, контролирано диетологично изследване при хора с наднормено тегло и затлъстяване, при които се изучава ефикасността и безопасността на приложението на различни диетични режими, които се различават по гликемичен индекс. Диетологичното проучване е част от грант, спечелен към Министерството на Образованието и Науката, ТКЛ 1602/ 2006. Цялостното клинично проучване е извършено съгласно изискванията у нас за работа с пациенти. Комисията по етика на медицинските науки на Медицински университет-София (КЕНИМУС) даде ход на изследването (№ 1205/26. 06. 08).

Дизайн на проучването

В проучването участваха 30 лица (мъже – 7, жени – 23), средна възраст – 46 години (26-62), със следните антропометрични и качествени показатели: телесна маса 88,5 кг. (66,6-129,7), индекс на телесна маса (ИТМ) – 32,8 (26-43), обиколка на талията (см)-101 (79-127), обиколка на ханша (см) – 113 (86-129,7), съотношение талия/ханш-0,9 (0,7-1,1), мастна маса (%) – 39 (24-47,5), мастна маса (кг) – 34,6 (21-51,8), активна мастна маса (кг) – 54 (41,8-88,3). Артериалното налягане на участниците беше със стойности на диастолно (mmHg) – 79 (70-90) и систолно (mmHg) – 121,5 (100-150). Плазмените нива на общ холестерол, HDL- и LDL-холестерол, триглицериди и кръвна захар бяха в норма.

Всички пациенти покриваха всички включващи и нито един от изключващите критерии. Включващите критерии бяха следните: лица от мъжки и женски пол на възраст от 20 до 60 годишна възраст; ИТМ ≥25 кг/м^2; лекувана хипертония (<140/90 mmHg) и без промяна в терапията в последните 4 седмици; лекувана хиперхолестеролемия с анти дислипидемична терапия; регулирана чрез терапия хипертриглицеридемия; лица от всички етнически раси; пушенето беше позволено. Изключващите критерии са: артериално налягане над 160/100 mmHg; захарен диабет или преддиабетно състояние; нелекувана хиперхолестеролемия (>7,0 mM); нелекувана хипертриглицеридемия (>3,0 mM); ИТМ ≥45 кг/м^2; заболявания на щитовидната жлеза (лица с добре контролиран хипотиреоидизъм със заместителна терапия можеха да участват); обменни нарушения (болест на Кушинг, хиперинсулинемия, случаи с хипералдостеронизъм); паренхимни увреждания на бели дробове, черен дроб, бъбреци; други ендокринни заболявания; психиатрични заболявания; системни инфекциозни и възпалителни заболявания; диагностицирано злокачествено заболяване в последните 5 години; хранителни алергии; специфични диетични режими (вегетарианци, Аткинс); лактозна недостатъчност или друга хранителна интолерантност; хранителни разстройства; бременност и лактация; терапия с лекарства, които водят до редукция на теглото в последните 2 месеца преди началото на изследването; хирургична интервенция за лечение на затлъстяването преди началото на изследването.

Пациентите бяха включени на случаен принцип в следните хранителни режими: диета с нисък гликемичен индекс (ДНГИ) и диета с висок гликемичен индекс (ДВГИ). По време на цялото проучване пациентите посетиха клиниката за следните срещи: скрининг, на който се определи дали пациентът може да участва в изследването, както и три отделни срещи в хода на проучването. Хранителните режими бяха със съдържание на мазнини (≤ 30%) от общия енергиен внос, въглехидрати – ≥ 55% и 15% белтъчини, различаващи се само по гликемичен индекс нисък ≤ 50; висок ≥ 70). Пациентите получиха обстойна информация и списък с храните, които са позволени и, които не са позволени за съответната група. Гликемичният индекс на диетичните режими беше определен на базата на съществуващите таблици. Хранителните режими бяха с еднаква калорийност (изокалорийни) и се приемаха *ad libitum*.

В Таблица 1 са представени антропометричните и други характеристики на пациентите, рандомизирани в два диетични режима (Табл. 1).

В началото и края на проучването на всички пациенти бяха направени следните измервания:

1. Анкетен метод

Анамнеза и статус, снети по стандартен протокол с писмено разработена карта на пациента, в която се включва цялата информация на пациента, както и включващите и изключващите критерии за участие в проучването.

2. Антропометрични измервания

ИТМ е определен чрез разделянето на теглото в кг на ръста в см^2.

Талията и ханшът са измерени със сантиметър-лента в см според критериите на Yanovski SZ: Измерване на талията: най-малката обиколка на торса, като тя не е непременно на нивото на пъпа. При затлъстели пациенти, при които липсва талия, се измерва най-малката хоризонтална обиколка между 12-mo ребро и илиячната кост. ***Измерване на ханша:*** ханшът е максималната задна част на седалището. При затлъстели пациенти предната абдоминална стена може да виси и трябва да бъде включена в измерването.

Качествен анализ на тъканите се осъществява с апарат Tanita Body Composition Analyzer (TBF-215).

Таблица 1. Характеристика на пациентите, рандомизирани в два типа хранителни режими в началото на експеримента

	ДНГИ група (n=15)	ДВГИ група (n=15)
Възраст (год.)	43 ± 3,3	48 ± 2,3
Телесна маса (кг)	92,3 ± 5,8	88,2 ± 4,8
Височина (см)	1,61 ± 0,3	1,66 ± 0,3
ИТМ (кг/м²)	34,4 ± 1,89	34,2 ± 1,79
ММ (%)	38,3 ± 2,3	39,4 ± 1,5
ММ (кг)	34,3 ± 3	34,7 ± 2,3
АММ (кг)	55,1 ± 4,3	53,5 ± 3,3
Т (см)	104,2 ± 4,02	97,9 ± 3,47
Х (см)	114,5 ± 3,3	112,4 ± 3,8
Т/Х	0,91 ± 0,003	0,86 ± 0,002
САН (mm Hg)	120 ± 3,9	121,8 ± 2,8
ДАН (mm Hg)	80 ± 0,002	79 ± 0,002

Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка на средната.

Изготвяне на 3-дневен хранителен дневник. Пациентите бяха инструктирани да записват всички храни и напитки, които приемат два последователни дни от седмицата и един от почивните дни.

Статистически анализ

Всички данни бяха анализирани със софтуер SPSS, v. 13. Получените резултати са обработени статистически и представени като средна стойност ± средна грешка посредством методите на дисперсионния анализ (one-way ANOVA) и представени графично чрез статистическата програма SPSS и Microsoft Excel, 2003.

Резултати

Ефект на гликемичния индекс на храните върху антропометричните показатели и мастната тъкан на пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

В Таблица 2 са представени основните показатели на затлъстяване на пациенти, рандомизирани в ДВГИ и ДНГИ, в началото и в края на експеримента, както и средната промяна на следните параметри: телесно маса (кг), мастна маса (кг), мастна маса (%), активна мастна маса (кг), обиколка на талията (см), съотношение талия/ханш. Получените резултати отчитат по-голямо понижение на телесната маса (- 4,0 кг) при лицата на ДНГИ в сравнение намалението на телесната маса (- 1,8 кг) при пациентите на ДВГИ. Установено бе по-голямо понижение на телесната маса (с 68%) на пациентите на ДНГИ спрямо групата на ДВГИ (Фиг. 1).
Не се отчита статистически значима промяна на обиколката на талията (ДНГИ: -1,9 ± 1,1; ДВГИ: - 3,7 ± 1,3). Не се наблюдават промени и в стойностите на ММ (%, кг), на АММ (кг), на съотношението Т/Х в двете групи.

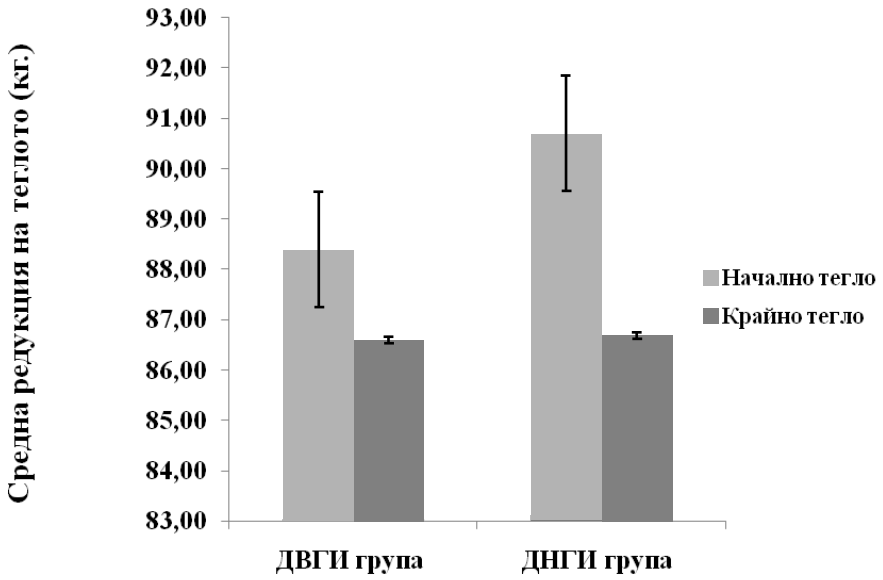
Ефект на гликемичния индекс на храните върху плазмените нива на грелин и лептин на пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

Не се установяват статистически значими разлики в плазмените нива на грелин и лептин на пациетите с ДНГИ и ДВГИ. Отчита се намаление на плазмения лептин в групата на ДНГИ спрямо групата на ДВГИ (Фиг. 2, Фиг. 3). Под влияние на гликемичния индекс не се установява промяна в плазмените концентрации на грелин при пациенти със затлъстяване.

Таблица 2. Ефект на диетите с различен гликемичен индекс върху телесната маса и други антропометричните параметри

	ДНГИ (n=15)			ДВГИ (n=15)		
	В началото	***В края***	***Промяна***	***В началото***	***В края***	***Промяна***
Тегло (кг)	90,7 ± 5,8	86,7 ± 5,7	-4,0 ± 2,9	88,4 ± 4,8	86,6 ± 4,8	-1,8 ± 1
ММ (%)	38,3 ± 2,3	38,5 ± 2,1	-0,2 ± 2,0	39,4 ± 1,5	39,4 ± 1,5	0
ММ (кг)	34,3 ± 3	34,5 ± 3	-0,2 ± 3,0	34,7 ± 2,3	34,1 ± 2,6	-0,6 ± 2,3
АММ (кг)	55,1 ± 4,3	55 ± 4,3	-0,1± 4,3	53,5 ± 3,3	52 ± 3,2	-1 ± 3,2
Т (см)	103 ± 4,02	98,4 ± 3,5	-1,9 ± 1,1	98,3 ± 3,5	94,6 ± 3,5	-3,7 ± 1,3
Т/Х	0,91	0,90	0,10	0,86	0,86	0

Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка. ДНГИ-диета с нисък гликемичен индекс; ДВГИ-диета с висок гликемичен индекс; ММ-мастна маса; АММ-активна мастна маса; Т-талия; Т/Х-съотношение талия/ханш

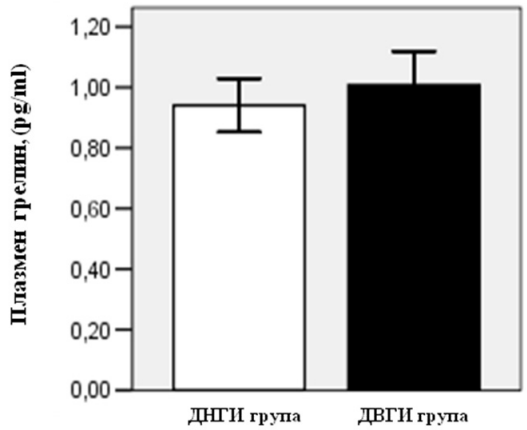


Фигура 1.

Средна редукция на телесната маса (кг) в двете групи след 16-седмичен *ad libitum* прием на диета с висок (ДВГИ) или диета с нисък гликемичен индекс (НГИ). Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка.

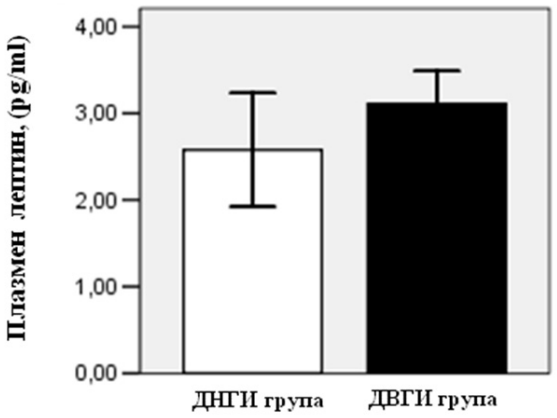
Фигура 2.

Ефект на гликемичния индекс върху плазмени нива на грелин (pg/ml) при пациенти с затлъстяване. Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка. ДНГИ-диета с нисък гликемичен индекс; ДВГИ-диета с висок гликемичен индекс.



Фигура 3.

Ефект на гликемичния индекс върху плазмени нива на лептин (pg/ml) при пациенти с затлъстяване. Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка. ДНГИ-диета с нисък гликемичен индекс; ДВГИ-диета с висок гликемичен индекс.



Обсъждане

Затлъстяването е голям епидемичен проблем в редица държави, включително у нас (1, 2). Механизмите на генеза на затлъстяването включват ролята на различни видове хранителни режими, променящи метаболизма и водещи до увеличено натрупване на мазнини в различни органи. Съдържанието на различните диети е важен фактор в регулацията на телесната маса, мастната и въглехидратната обмяна. Известно е, че въглехидратите и мазнините са основният източник на енергия и енергични депа, както в мастните тъкани, така и в черния дроб. Комбинацията от макронутриентите в храните модулират апетита и хормоналния статус, свързан с метаболизма.

Гликемичният индекс беше предложен през 1981 г. като алтернативна система за класифициране на храните, съдържащи въглехидрати (7). Въпреки значимия брой публикувани резултати от проучвания за влиянието на гликемичния индекс върху метаболизма, малко са изследванията и с противоречиви данни, относно ролята на

гликемичния индекс при лечение на затлъстяването чрез диета (7-10, 13, 15). Ние фокусирахме върху продължителния ефект на храни с висок или нисък гликемичен индекс върху показатели на мастна и въглехидратна обмяна и показатели на затлъстяване.

Редица хормони участвуват в регулацията на метаболизма и промените в тях водят до промени в телесната маса, включително затлъстяване (8, 12, 13). През последните години се доказа участието на грелин и лептин в регулация на метаболитните функции (8). Не намерихме убедителни доказателства в литературата, относно ролята на гликемичния индекс на храната (нисък или висок) върху механизми на затлъстяване, включително участието на грелин и лептин в метаболизма. Поставянето на хора със затлъстяване за четири месечен период на диета с висок или нисък гликемичен индекс доведе до намаляване на телесната маса. Нашите резултати не показаха статистическа значима промяна в телесната маса на участниците вследствие консумацията на диетични режими, които се различават по гликемичен индекс (НГИ и ВГИ).

Това може да се дължи от една страна на недостатъчния брой пациенти или на недостатъчния период на проследяване. Нашите резултати корелират с данните от друго в паралелно, рандомизирано проучване, проведено върху 45 доброволци в продължение на 10 седмици на Sloth и сътр. (10). Авторите не установяват промяна в телесната маса, както и в други антропометрични параметри, така и в разпределението на мастната тъкан между групите на диета с ВГИ или диета с НГИ (10). Обаче, в същото това проучване се установява намаление на LDL-холестерола в групата на НГИ в сравнение с групата с ВГИ. Редовната консумация на храни с ВГИ в сравнение с изоенергийна храна с НГИ има като резултат по-високи 24-часови плазмени нива на глюкоза и инсулин, по-висока синтеза на С-реактивен пептид (CRP), както и повишен гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) при пациенти с/без захарен диабет (9, 12).

Нашите проучвания внасят новост с изследванията върху грелин и лептин с резултати за промени в плазмените им нива вследствие консумацията на храни с различен ГИ. Взети заедно, нашите проучвания и публикуваните в литературата данни дават основание да допуснем, че храните с висок гликемичен индекс водят до промени във въглехидратния метаболизъм, които активират механизми на хормонална регулация на апетита и метаболизма и при контролни животни или хора (без затлъстяване) могат да доведат до риск от захарен диабет с последващ риск от затлъстяване.

The effect of diets with low vs. high glycemic index on plasma levels of leptin and ghrelin in obese patients

Handjieva-Darlenska, Teodora S.[1], Karamfilova, Vera N.[2], Kamenov, Zdravko A.[2], Boyadjieva, Nadka I.[1]

[1] Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

[2] Clinic of Endocrinology, Alexandrovska hospital, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Teodora Handjieva-Darlenska, MD, PhD

2, Zdrave, Str. 1431 Sofia

E-mail: teodorah@abv.bg

Резюме

The hypothalamus is the main site for regulation of appetite and metabolism. Two major hormones play a role in this regulation - leptin which decreases appetite, and ghrelin which increases appetite. There are not enough data in the literature concerning the effect of different dietary factors (lipids, proteins, glycemic index) on the balance between ghrelin and leptin in obesity.

Therefore, the ***aim*** of our study was to examine the effect of two diets varying by glycemic index (low vs. high) on the plasma levels of ghrelin and leptin, and on the anthropometrical parameters in obese subjects.

Materials and methods. A 16-week randomised, controlled, dietary intervention was performed in subjects with overweight and obesity. The total number was 30 (men and women) with a mean age of 46 years (26-62), mean body mass index (BMI) of 32,8 (26-43) кг/m^2. Those subjects who met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria were enrolled in the study and randomised in two dietary arms varying by glycemic index (low vs. high). At the begining and at the end of the study the following parameters were measured: body weight, BMI, waist and hip circumferences, waist-to-hip ratio, fat mass (% and kg), fat free mass, arterial pressure, plasma levels of ghrelin and leptin.

Results. The results showed higher reduction in body weight in the group on a low glycemic index (LGI) diet in comparison with the group on a high glycemic index (HGI) diet. The glycemic index of foods didn't exert any effect on the plasma levels of ghrelin and leptin. However, in the group on a LGI diet a slight decrease in leptin concentrations was detected.

Conclusion. The LGI diet has a beneficial effect on the parameters of obesity. More studies are needed to demonstrate the long-term effect of these diets in the regulation of appetite and metabolism.

Key words: ghrelin, leptin, obesity, glycemic index

Introduction

Obesity is a chronic metabolic disorder which leads to the development of diabetes mellitus type 2, various cardio-vascular diseases, cancer, osteoartritis, and impaired quality of life and increased mortality (1, 2). The latest data show that one third of the adult US population suffers from obesity (3). Overweight is more common among men than among women, but obesity is more common in women than in men (4). The International Obesity Task Force (IOTF) has demonstrated that obesity ranges from 10 to 20% in men and 10 to 25% in women (2). The World Health Organization (WHO) defines the obesity problem as a pandemic situation in the XXI century. The transition to a westernized lifestyle which is characterised by the high fat and carbohydrate intake and the low physical activity developed the term „diabesity" (diabetes and obesity) (4).

Regulation of appetite

The discovery of the first hormone derived from the fat tissue – leptin by Zhang et al. in 1994 made a revolution in the understanding of the mechanisms of appetite regulation. Leptin is a hormone which is synthesized from the fat cells, and gives signals to the hypothalamus to decrease appetite. It is well-known that leptin suppresses food intake. Obese people have high leptin levels which is related to a leptin resistance. The antagonist of leptin action is ghrelin, a peptide, discovered more recently by Kojima et al. (8). Ghrelin is a hormone which is secreted by the endocrine cells of the stomach mucosa. The main ghrelin effects are: to increase appetite, to induce food intake, and to decrease fat oxidation. Before eating the plasma levels of ghrelin are high, and after eating the ghrelin levels in the blood decrease. It is established that obese people have low plasma levels of ghrelin (8).

Over the past two decades, reduction in dietary fat intake has been widely advocated for the prevention and treatment of obesity. However, the long-term effectiveness of these diets has been called into question (5,6). A research interest in alternative approaches has emerged. The role of the carbohydrates and their role in the development of obesity have been always on constant interest. Jenkins et al. (7) created the glycemic index (GI) in order to classify the carbohydrate foods, according to their glucose response in the blood. The authors have proposed that all carbohydrates are not equivalent. The rate of absorption of the carbohydrate foods into the blood stream is a crucial factor in the hyperinsulinemia.

Glycemic index

The glycemic index is a parameter that shows how the different carbohydrate foods change the plasma glucose levels (the area under the curve, AUC) compared to the oral intake of 50 g pure glucose (7). After the intake of food with high glycemic index (HGI) the blood glucose promptly increases, and then rapidly decreases, whereas the intake of low GI (LGI) food leads to a gradual increase of blood glucose, and then gradual decrease of blood glucose to normoglycemia.

The glycemic index is calculated by the following formula:

$$GI = \frac{AUC \text{ (area under the curve) на 50 g test food}}{AUC \text{ (area under the curve) на 50 g reference food}} * 100,$$

where the test food is the carbohydrate food under examination; the reference food is 50 g pure glucose.

According to the formula GI is defined by the calculation of the AUC of the test food after 2 hours intake, that is then divided by the AUC value of the reference food, and finally is multiplied by 100%. The carbohydrate foods are defined as such with low GI (≤50), moderate GI (50-70) and high GI (≥70), (7).

Different mechanisms associate GI with obesity. Foods with LGI improve the insulin sensitivity (8). Studies by Brand-Miller et al (9) have investigated the effects of LGI foods on fat storage and weight gain in healthy volunteers. The data showed an increased voluntary food intake and lessened fat oxidation after a HGI meal.

There are not enough data in the literature on the effect of the different GI on ghrelin and leptin, the hormones that regulate appetite and metabolism. Therefore, the purpose of this study was to investigate the efficacy of the diet in the treatment of obesity, as well as to evaluate the effect of GI on the ghrelin and leptin secretion in the blood.

Materials and methods

The study was a 16-week randomised, controlled dietary intervention in subjects with overweight and obesity. The efficacy and safety of the two diets varying by GI were investigated. The study was parttially supported by a grant of the Ministry of education and science, TKL 1602/2006. The dietary intervention was performed according to the ethical requirements of the Ehical commission of the Medical University, Sofia (№ 1205/26.06.08).

Study design

The study involved 30 subjects (7 male, 23 female), mean age – 46 years (26-62) with the following anthropometric parameters: body weight – 88,5 kg (66,6-129,7), body mass index (BMI) - 32,8 kg/m^2 (26-43), waist circumference – 101 cm (79-127), hip circumference – 113 cm (86-129,7), waist-to-hip ratio – 0,9 (0,7-1,1), fat mass – 39% (24-47,5), fat mass – 34,6 kg (21-51,8), fat free mass – 54 kg (41,8-88,3). The mean arterial blood pressure was for diastolic – 79 mmHG (70-90), and systolic – 121,5 mmHg (100-150). Plasma levels of total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol, triglycerides, and glucose were within the referent intervals. All patients met all the inclusion and none of the exclusion criterias. Inclusion criteria were: any gender, age 20 to 60 years; BMI ≥25 kg/m^2; treated hypertension (<140/90 mmHg) without a change in therapy for at least 4 weeks; hypercholesterolemia treated with antidyslipidaemic therapy; regulated by therapy hypertriglyceridemia; any ethnicity; smoking was allowed. Exclusion criteria were: blood pressure over 160/100 mmHg; diabetes or prediabetic state; untreated hypercholesterolemia (>7,0 mM); untreated hypertriglyceridemia (>3,0 mM); BMI ≥45 kg/m^2; thyroid disease (persons with well-controlled hypothyroidism with replacement therapy could participate); some endocrine disorders (Cushing's disease, hyperinsulinemia, hyperaldosteronism); parenchymal damage to the lungs, liver, kidneys; other endocrine dis

eases; psychiatric disorders; systemic infectious and inflammatory diseases; diagnosed malignancy in the last 5 years; food allergies; special dietetic habits (vegetarian, Atkins); lactase deficiency or other food intolerance; eating disorders; pregnancy and lactation; therapy with drugs that lead to a reduction of the weight in the two months preceeding inclusion in the study; surgical intervention to treat obesity before inclusion in the study.

Patients were randomly assigned to the following dietary arms: diet with a low glycemic index (LGI) and diet with a high glycemic index (HGI). Throughout the study, the patients were invited in the clinic for the following visits: screening, which determined whether the patient could participate in the study, and three separate visits in the course of the study. After the screening visit, the participants were randomised to one of the dietary interventions with the following charecteristics: 30% E from fat, 15% E from protein, ≥ 55% E from carbohydrate which varied to either low GI (≤ 50) ot high GI (≥ 70). Patients received detailed information and a list of foods that were allowed or not allowed for that group. The glycemic index diet was determined based on existing tables. Both diets had equal caloric values (isocaloric) and ad libitum.

Table 1 shows the main anthropometric and other characteristics of the subjects, randomised into two different dietary interventions (Table 1).

At the beginning and end of the study all patients inderwent the following procedures:

1. Personal history questionnaire and clinical examination

Medical history and physical examination, taken according to a standard operating protocol (SOP), and filled in the subject's CRF, which included all the information of the patient, as well as inclusion and exclusion criteria for participation in the study.

2. Anthropometric measurements

• BMI was determined by dividing the weight in kg by the height m^2.

3. Waist and hip were measured with a centimeter tape in centimeters according to the criteria of Yanovski SZ: Measurement of waist: the smallest circumference between the 12^{th} rib and the iliac crest. Hip measuremen: the hips was meaqsured at the highest circumference.

4. Body com position analysis was carried out with a Tanita Body Composition Analyzer (TBF-215).

5. Preparation of 3-day food diary. The subjects were instructed to record all food and liquid intake on two consecutive weekdays and one weekend.

Statistical analysis

All data were analyzed by SPSS, v. 13 The results obtained were processed statistically and presented as mean ± mean error.Analysis of variance (one-way ANOVA) was used for data comparison and the results were presented graphically using SPSS and Microsoft Excel, 2003.

Results

Effect of glycemic index of food on anthropometric indicators and fat tissue distribution in patients with overweight and obesity

Table 2 presents the main parameters of the studied subjects, (LGI and HGI) at the beginning and the end of the dietary intervention period, and the average change.

The results showed a greater reduction in body weight (-4,0 kg) in the LGI group compared to the HGI group (-1,8 kg), (Figure 1). No statistically significant changes were observed in the waist circumference (HGI group: -1,9 ± 1,1; LGI group: -3,7 ± 1,3), the FM (% and kg), FFM (kg), and waist-to-hip ratio (Table 2, Figure 1).

Effect of the glycemic index of the food on the plasma levels of leptin and ghrelin in the subjects with overweight and obesity

There were no statistically significant differences in the plasma levels of ghrelin and leptin between the two groups (low vs. high GI). A slight decrease in plasma leptin levels was determined in the LGI group compared to the HGI group (Figure 2, 3). No effect of GI (low vs. high) on plasma ghrelin concentrations was detected in both groups.

Discussion

Obesity is a major epidemic problem in many countries, including Bulgaria (1, 2, 14). The mechanisms for development of obesity include the role of the different types of diets, which alter metabolism and lead to increased fat accumulation in various organs. The content of the different diets is important in the regulation of body weight, fat, and carbohydrate metabolism. It is well known that carbohydrates and fats are the main source of energy. The combination of different macronutrients could modulate appetite and the hormonal status associated with metabolism.

The glycemic index was proposed in 1981 as an alternative system for classification of foods containing carbohydrates (7, 12). Despite the significant number of published data related to the effect of GI on body weight and metabolism, few studies with conflicting results demonstrate the role of glycemic index in the treatment of obesity (7-10, 13, 15). We focused on the ling-lasting effect of foods with a high glycemic index or low on indicators of fat and carbohydrate metabolism and the indicators of obesity.

Several hormones are involved in the regulation of appetite and metabolism. Changes in these hormones could lead to changes in the body weight, including the development of obesity (8, 12, 13). Numerous studies proved the involvement of ghrelin and leptin in the regulation of metabolic functions (8). We found no convincing evidence in the literature on the role of the food glycemic index (low or high) on the mechanisms

Table 1 Baseline subject characteristics in both dietary groups

	LGI group (n=15)	HGI group (n=15)
Age *(years)*	43 ± 3,3	48 ± 2,3
Body weight *(kg)*	92,3 ± 5,8	88,2 ± 4,8
Height *(cm)*	1,61 ± 0,3	1,66 ± 0,3
BMI *(kg/m²)*	34,4 ± 1,89	34,2 ± 1,79
FM *(%)*	38,3 ± 2,3	39,4 ± 1,5
FM *(kg)*	34,3 ± 3	34,7 ± 2,3
FFM *(kg)*	55,1 ± 4,3	53,5 ± 3,3
W *(cm)*	104,2 ± 4,02	97,9 ± 3,47
H *(cm)*	114,5 ± 3,3	112,4 ± 3,8
W/H *ratio*	0,91 ± 0,003	0,86 ± 0,002
SBP *(mm Hg)*	120 ± 3,9	121,8 ± 2,8
DBP *(mm Hg)*	80 ± 0,002	79 ± 0,002

Data are presented as mean ± standard error of the mean.

The authors didn't find changes in the weight and other anthropometric parameters and in fat distribution between the groups (LGI or HGI) (10). Further data demonstrated beneficial effects of LGI on LDL-cholesterol in a parallel, randomized study conducted on 45 volunteers for 10 weeks. The regular consumption of food with HGI resulted in higher 24-hour plasma glucose and insulin levels, increased synthesis of C-reactive protein (CRP),and elevated glycated hemoglobin (HbA1c) in patients both with and without diabetes (9, 12).

Table 2

The effect of the diets varying in glycemic index (low vs. high) on the body weight and the other anthropometrical parameters

	LGI group (n=15)			HGI group (n=15)		
	Beginning	***End***	***Change***	***Beginning***	***End***	***Change***
Body weight *(kg)*	90,7 ± 5,8	86,7 ± 5,7	-4,0 ± 2,9	88,4 ± 4,8	86,6 ± 4,8	-1,8 ± 1
FM *(%)*	38,3 ± 2,3	38,5 ± 2,1	-0,2 ± 2,0	39,4 ± 1,5	39,4 ± 1,5	0
FM *(kg)*	34,3 ± 3	34,5 ± 3	-0,2 ± 3,0	34,7 ± 2,3	34,1 ± 2,6	-0,6 ± 2,3
FFM (kg)	55,1 ± 4,3	55 ± 4,3	-0,1± 4,3	53,5 ± 3,3	52 ± 3,2	-1 ± 3,2
W *(cm)*	103 ± 4,02	98,4 ± 3,5	-1,9 ± 1,1	98,3 ± 3,5	94,6 ± 3,5	-3,7 ± 1,3
W/H *ratio*	0,91	0,90	0,10	0,86	0,86	0

The data are presented as mean ± standard error of the mean.

of obesity, including the ghrelin and leptin synthesis.

The current 16-week intervention study demonstrated a reduction in body weight in both dietary groups (LGI vs. HGI). Our results didn't show any significant effect of LGI on body weight. This might be due to the relatively small number of subjects or the short period on the dietary intervention. These data are in accord with the data reported by Sloth et al (10).

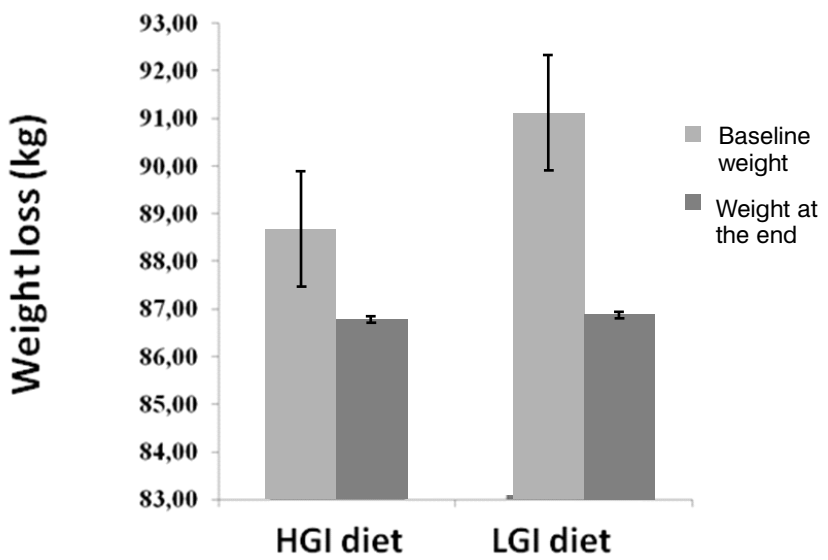


Figure 1.

Mean weight loss in both dietary groups after the 16-week study period. The data are presented as mean ± standard error of the mean

Figure 2.

The effect of low vs. high glycemic index foods on plasma levels of ghrelin (pg/ml) in obese subjects. The data are presented as mean ± standard error of the mean

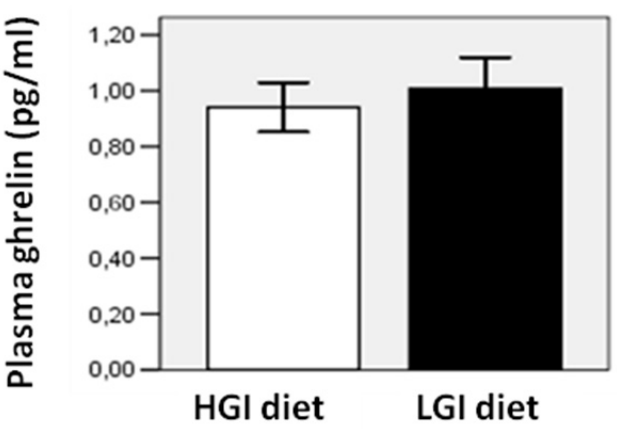
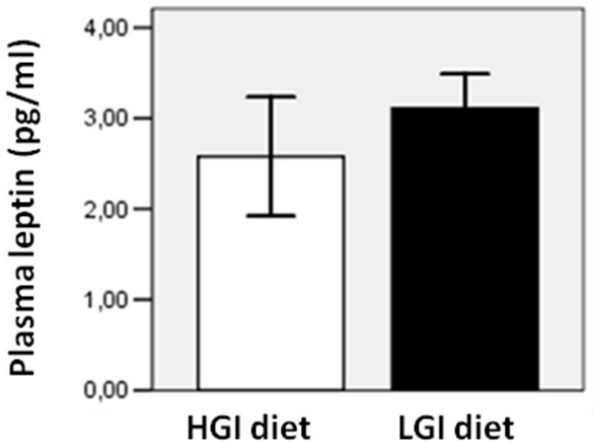


Figure 3.

The effect of low vs. high glycemic index foods on plasma levels of leptin (pg/ml) in obese subjects. The data are presented as mean ± standard error of the mean.



Our study brings novelty to the research on ghrelin and leptin secretion under the influence of food with different glycemic index (low vs. high). Taken together, our study and the previously published data demonstrate that HGI foods lead to changes in carbohydrate metabolism, with the consequent risk of development of obesity.

References

1. **Handjiev S, Gateva-Andreeva P.** Actual problems of obesity. *MP-Gastroenterology,* XXXIII, 3-4/2002 (In Bulgarian).

2. **Rossner S.** Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(4):S2-4.

3. **Seidell JC.** Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Horm Metab Res* 2011; 29(4): 155-8.

4. **Astrup A.** The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. *Int J Obes Relat Metab Disord,* 2001; 25(1):S46-50.

5. **Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P.** Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003640.

6. **Willett WC.** Dietary fat plays a major role in obesity: *Obes Rev* 2002; 3(2): 59-68.

7. **Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V.** High-complex carbohydrate or lente carbohydrate foods? *Am J Med* 2002; 113(9B):30S-37S.

8. **Handjieva-Darlenska T, Boyadjieva N.** 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 (In Bulgarian).

9. **Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J.** Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 281S-5S.

10. **Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Bjorck I, Vinoy S et al.** No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 337-47.

11. **Koeva L, Dimitrov D.** Leptin – the speaker of the fat tissue. *Endocrinologia* 2000; 1: 3-6 (In Bulgarian).

12. **Ludwig DS.** The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287(18): 2414-23.

13. **Handjieva-Darlenska T.** The role of Glycemic index in the treatment of obesity. *MedInfo* 2007; 4 (7): 35-38 (In Bulgarian).

14. **Organziation, W.H.,** Consulting on Obesity: prevention and managing the global epidemic. *Report of WHO Consultation. World Health Organization.* 2000 Geneva.

15. **Slama G, Elgrably F, Kabir M, Rizkalla SW.** Role of low-glycemic-index foods in improving overall glycemic control in type 1 and type 2 diabetic patients and correcting excessive postprandial hyperglycemia. *Horm Metab Res* 2006; 38(7): 465-8. 12

Препоръки за самоконтрол на кръвната захар при захарен диабет в Централна и Източна Европа

Цветалина Танкова от името на Международната Централно-Източна Европейска Експертна Група*
Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София

* **L. Czupryniak** *(Полша)*, **L. Barkai** *(Унгария)*, **S. Bolgarska** *(Украйна)*, **A. Bronisz** *(Полша)*, **J. Broz** *(Чешка Република)*, **K. Cypryk** *(Полша)*, **M. Honka** *(Чешка Република)*, **A. Janez** *(Словения)*, **M. Krnic** *(Хърватска)*, **N. Lalic** *(Сърбия)*, **E. Martinka** *(Словакия)*, **D. Rahelic** *(Хърватска)*, **G. Roman** *(Румъния)*, **T. Tankova** *(България)*, **T. Várkonyi** *(Унгария)*, **B. Wolnik** *(Полша)*, **N. Zherdova** *(Украйна)*

Recommendations for Self-monitoring of Blood Glucose in Diabetes in Central and Eastern Europe

Tsvetalina Tankova on behalf of the International Central-Eastern European Expert Group*
Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

* **L. Czupryniak** *(Poland)*, **L. Barkai** *(Hungary)*, **S. Bolgarska** (Ukraine), **A. Bronisz** *(Poland)*, **J. Broz** *(Check Republic)*, **K. Cypryk** *(Poland)*, **M. Honka** *(Check Republic)*, **A. Janez** *(Slovenia)*, **M. Krnic** *(Croatia)*, **N. Lalic** *(Serbia)*, **E. Martinka** *(Slovakia)*, **D. Rahelic** *(Croatia)*, **G. Roman** *(Romania)*, **T. Tankova** *(Bulgaria)*, **T. Várkonyi** *(Hungary)*, **B. Wolnik** *(Poland)*, **N. Zherdova** *(Ukraine)*

Резюме

Самоконтролът на кръвната захар (СККЗ) се приема за интегрална част от лечението на захарен диабет тип 1 и е от критично значение за оптимизиране на безопасността и ефективността на провежданите инсулинови режими. Това се отнася и за пациентите със захарен диабет тип 2, които провеждат интензифицирана инсулинова терапия. Има достатъчно доказателства, че структурираният самоконтрол на кръвната захар има благоприятен ефект при всички пациенти със захарен диабет тип 2, независимо от провежданата терапия. Достъпът до СККЗ, обаче, е ограничен в редица страни в Централна и Източна Европа. Ето защо, група от експерти от 10 страни от този регион (със сходни исторически, политически и социални условия) – България, Хърватска, Чешка република, Унгария, Полша, Румъния, Сърбия, Словения, Словакия и Украйна разработи препоръки, базирани на медицина на доказа-телствата, за адекватно приложение на СККЗ като част от индивидуализирания подход при захарен диабет. Експертната група счита, че СККЗ е важно средство,

Abstract

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is universally considered to be an integral part of type 1 diabetes management and crucial for optimising the safety and efficacy of complex insulin regimens. This extends to type 2 diabetes patients on intensive insulin therapy. There is also a growing body of evidence suggesting that structured SMBG is beneficial for all type 2 diabetes patients, regardless of therapy. However, access to SMBG is limited in many countries in Central and Eastern Europe. Therefore a consensus group of diabetes experts from ten countries in this region (with overlapping historical, political and social environments) - Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia and Ukraine has developed evidence-based recommendations for the appropriate use of SMBG as a part of the individualised patient management. The expert group considers SMBG to be an essential tool that should be accessible to all patients with diabetes, including those with

което трябва да е достъпно за всички пациенти със захарен диабет, включително и тези със захарен диабет тип 2, които не провеждат лечение с инсулин. Основната цел на препоръките е да се подпомогнат пациентите и здравните власти за оптимално приложение на СКК3 в Централна и Източна Европа с цел осигуряване на максимално ефективна и безопасна терапия, превенция на усложненията, както и насърчаване на пациентите за активно участие в цялостния контрол на заболяването.

Ключови думи:

самоконтрол на кръвна захар (СКК3), структуриран самоконтрол, захарен диабет

non-insulin-treated type 2 diabetes. The ultimate goal of these guidelines is to help patients and healthcare providers in Central and Eastern Europe make optimal use of SMBG to maximise the efficacy and safety of glucose-lowering therapies, prevent complications and empower the patients to play a more active role in the management of their diabetes.

Key words:

self-monitoring of blood glucose (SMBG), structured self-monitoring, diabetes

Значение на самоконтрола на кръвната захар при захарен диабет

Самоконтролът на кръвната захар (СКК3) осигурява събиране на подробна информация от пациентите относно нивата на кръвната им захар в различно време на деня с цел нагласяване на терапията и промяна в начина на живот, насочени към подобряване на гликемичния контрол и превенция на развитие на свързани с диабета усложнения (1). СКК3 се осъществява с помощта на индивидуални глюкометри, които измерват нивото на глюкозата в кръвна проба от убождане на пръст. Необходими са съответни умения от страна на пациентите по отношение на СКК3, както и използване на надеждни средства за това. Съвременните глюкометри са портативни, някои дават резултат само след 5 секунди, използват малко количество кръв – под 2μL, разграничават стойности преди и след хранене, съхраняват до 500 резултата в паметта си (2, 3). Някои глюкометри имат вграден болус калкулатор и препоръчват инжектиране на конкретна инсулинова доза, с което правят по-безопасно вземането на решения от страна на пациента (4). За разлика от HbA_{1c}, СКК3 осигурява информация за нивото на глюкозата в реално време, което позволява адаптиране на терапията и насърчава пациентите за активно участие в контрола на заболяването.

Редица национални и международни организации са публикували препоръки за провеждане на СКК3 при захарен диабет, в които най-общо се препоръчва редовен самоконтрол при захарен диабет тип 1 и захарен диабет тип 2, който е на лечение с инсулин (5-11). Все още съществуват противоречия относно необходимостта от провеждане на СКК3 при пациенти със захарен диабет тип 2, които не се лекуват с инсулин (12, 13). Анализ на наличните препоръки за СКК3 при захарен диабет тип 2, нелекуван с инсулин, посочва, че те са по-скоро в подкрепа на провеждане на СКК3 при тези пациенти (14). Посочено е, че СКК3 има благоприятен ефект и при нелекувани с инсулин пациенти със захарен диабет тип 2 при условие, че е част от цялостна програма за обучение и лечение (12, 15, 16).

Според Международната Диабетна Федерация, СКК3 трябва да се използва само когато хората с диабет и здравните специалисти имат необходимите знания, умения и желание да включат СКК3 и съответното нагласяване на терапията в цялостните грижи за захарния диабет (5, 6).

Доказателства в подкрепа на употреба на СКК3 при захарен диабет тип 1 и тип 2

Обсервационни и други проучвания при захарен диабет тип 1 са установили силна връзка между по-често провеждане на СКК3 и по-ниски нива на HbA_{1c} (17,18). Има доказателства, че провеждането на структуриран СКК3 при захарен диабет тип 1 със субоптимален контрол е свързано със значимо подобрение на HbA_{1c} в сравнение с обичайни грижи за заболяването (19).

Данни от големи проспективни и обсервационни проучвания подкрепят приложението на СКК3 при пациенти със захарен диабет тип 2, които са на лечение с инсулин (17, 20, 21). Аналогично на DCCT, и проучването Kumamoto показа, че интензифицираната инсулинова терапия, включваща и СКК3, води до снижение на риска от микросъдови усложнения в сравнение с конвенционална терапия при захарен диабет тип 2 (20). В проучването DOVES (Diabetes Outcomes in Veterans Study), употребата на СКК3 е довела до подобрение на гликемичния контрол при голяма кохорта от пациенти със захарен диабет тип 2 на инсулинова терапия – снижение на HbA_{1c} с 0,3% за период от една година, като най-голяма полза е наб-

людавана при пациенти, при които придържането към СКК3 е надвишавало 75% (21).

Натрупват се данни от клинични проучвания в подкрепа на ползата от провеждане на СКК3 при захарен диабет тип 2, нелекуван с инсулин, но продължават коментарите относно цената и неудобството от провеждането му (22, 23). Няколко метаанализа на проучвания върху СКК3 при захарен диабет тип 2, нелекуван с инсулин, показват, че СКК3 е свързан с умерено, но статистически значимо снижение на HbA_{1c} в рамките на 0,2-0,4% (24-26). Трябва да се отбележи, че СКК3 се е оказал полезен единствено когато получените резултати се използват за нагласяване на терапевтичните режими и е по-ефективен при пациенти с по-висок изходен HbA_{1c} (24). Други проучвания са наблюдавали благоприятен ефект на СКК3 при пациенти, нелекувани с инсулин, както с добър, така и с лош контрол (15,16).

Има достатъчно доказателства в подкрепа на приложение на структуриран СКК3 при захарен диабет тип 2. Структурираният СКК3 е подход, при който се събират данни относно нивото на кръвната захар по определена схема, интерпретират се и след това се използват за съответно нагласяване на медикаментозната терапия и начина на живот (13). Ключово проучване в тази насока е STeP (Structured Testing Program), проведено при пациенти със захарен диабет тип 2 с лош гликемичен контрол, нелекувани с инсулин (27), които са рандомизирани на активна контролна група и на група със структуриран СКК3, използвала формуляр са графично представяне на седемкратни кръвно-захарни профили в три последователни дни, веднъж на три месеца. На базата на получените резултати са правени съответни препоръки за промяна в терапията на пациентите при срещата им с лекарите. Наблюдавано е значимо по-голямо снижение на HbA_{1c} след 12 месеца при пациентите в групата със структуриран СКК3 спрямо контролната група (-1,2% спрямо -0,8%, $p<0,03$). Резултатите показват, че структурираният СКК3 води до по-ранно, по-често и по-ефективно модифициране на терапията при пациенти с лош гликемичен контрол (28).

Проучването Rosso-in-praxi-international е проведено в България и прави оценка на ефекта на 12-седмична базирана на структуриран СКК3 промяна в начина на живот върху редица метаболитни и други показатели. Наблюдавано е значимо снижение на телесното тегло, ИТМ, обиколката на талия, кръвната захар, артериалното налягане, LDL холестерол и HbA_{1c} в групата, провеждала СКК3 спрямо контролна група, непровеждала СКК3. Проследяване след 1,5 години установява, че HbA_{1c} остава стабилен в групата, провеждала СКК3, но се увеличава в контролната група. Трябва да се отбележи, че при пациентите, които са измервали кръвната си захар повече от три пъти седмично, е наблюдавано общо снижение на HbA_{1c} с 1,0% ($p=0,006$ спрямо пациентите, измервали 3 или по-малко пъти седмично) след 1,5 години (29).

Рандомизирано контролирано проучване показа, че използването на СКК3 в продължение на 6 месеца води до значимо снижение на изчисления рисков индекс за коронарна болест на сърцето (30). Ретроспективното обсервационно проучване ROSSO установи, че СКК3 е свързан с намалена честота на микро- и макросъдови усложнения и обща смъртност, независимо от приложението на инсулин (31, 32). В крос-секционно проучване в Турция е наблюдавано, че редовната употреба на СКК3 не оказва благоприятен ефект върху гликемичния контрол, но е свързана с превенция на развитие на диабетна нефропатия (33). Анализ на данни от САЩ и Европа показа, че СКК3 може да е икономически ефективен при захарен диабет тп 2, който не е на лечение с инсулин, до голяма степен поради намаляване на усложненията на заболяването (34, 35).

Оскъдни са данните относно ефекта на СКК3 върху риска от хипогликемия, но е наблюдавано, че СКК3 помага на пациентите да установят асимптоматични епизоди на хипогликемия, което е от голямо значение за хора, които не разпознават хипогликемия. Именно при такива пациенти е необходимо често провеждане на СКК3.

СКК3 в Централна и Източна Европа – реалността

Използването на СКК3 и системите за реимбурсиране на средства за СКК3 варират в отделните страни и региони на света. Ситуацията е твърде различна в 10 страни от Централна и Източна Европа, които са се присъединили към Европейския съюз през последните 10 години – България, Хърватска, Чешка република, Унгария, Полша, Румъния, Словения и Словакия, или на които предстои присъединяване през следващите години – Сърбия и Украйна, с общо население над 100 милиона.

Най-общо достъпът до средства за СКК3 е ограничен в редица страни в Централна и Източна Европа, които са с относително ограничени финансови ресурси спрямо стандартите на Запазна Европа. Реимбурсирането на глюкометри и тест-ленти варира в различните страни в региона – в някои страни глюкометрите се реимбурсират напълно, най-вече за деца, бременни, пациенти на инсулин; в други се реимбурсират частично или не се реимбурсират; в някои

страни се предоставят безплатно от производителите. По-сериозен е проблемът с реимбурсирането на тест-ленти за измерване на кръвна захар. В повечето страни се реимбурсират тест-ленти само за пациенти на инсулин, като броят им зависи от редица фактори – брой инсулинови инжекции, възраст.

Ето защо, група от експерти от 10 страни от Източна и Централна Европа (със сходни исторически, политически и социални условия) – България, Хърватска, Чешка република, Унгария, Полша, Румъния, Сърбия, Словения, Словакия и Украйна разработи препоръки, базирани на медицина на доказателствата, за адекватно приложение на СКК3 като част от индивидуализирания подход при захарен диабет (35). Основната цел на препоръките е да се подпомогнат пациентите и здравните власти за оптимално приложение на СКК3 в Централна и Източна Европа с цел осигуряване на максимално ефективна и безопасна терапия, превенция на усложненията, както и насърчаване на пациентите за активно участие в цялостния контрол на заболяването.

ОСНОВНИ ПРЕПОРЪКИ

- СКК3 трябва да е достъпен за всички пациенти със захарен диабет, включително и тези, които не се лекуват с инсулин.
- СКК3 трябва да е индивидуализиран от лекаря в партньорство с пациента
- Крайната цел на всяка стратегия за СКК3 трябва да е осигуряване на безопасна и ефективна терапия и насърчаване на пациентите за активно участие в лечението на заболяването.

Захарен диабет тип 1

Не е възможно да се провежда безопасно лечение на захарен диабет тип 1 без провеждане на СКК3, тъй като пациентите са с повишен риск от тежка и остра хипогликемия, както и от дългосрочни микросъдови усложнения, свързани с лош гликемичен контрол. Ето защо СКК3 се явява интегрална част от лечението на захарен диабет тип 1 и от критично значение за оптимизиране на ефективността и безопасността на инсулиновата терапия.

Минималните изисквания за СКК3 при захарен диабет тип 1 включват изследване на кръвна захар: ежедневно на гладно, преди хранене/преди всяко инжектиране на инсулин, след хранене – след необичаен прием на храна, поне веднъж седмично преди сън. Това трябва да е достатъчно, за да се получи пълен кръвно-захарен профил при нормални условия и да позволи идентифициране на периодите на хипо- и хипергликемия и съответно нагласяване на инсулиновите дози и хранене.

С изследването на кръвната захар след хранене се прави оценка на потенциалния риск от съдови усложнения, който е доказан при захарен диабет тип 2, но не може да се изключи и при захарен диабет тип 1. Измерването на кръвната захар преди сън ще помогне на пациентите да направят промени с цел да се избегне нощна хипогликемия.

Допълнителни изследвания на кръвната захар се препоръчват преди шофиране, по време на бременност, по време на заболяване, стрес, преди, по време и след физическа активност. Допълнителни измервания на кръвната захар се препоръчват при пациенти с признаци на хипогликемия и при нарушено разпознаване на хипогликемия, като при тях не трябва да се поставят ограничения по отношение на брой на тест-ленти.

Пациенти, които провеждат лечение с инсулинови помпи, също се нуждаят от по-често изследване на кръвната захар.

Захарен диабет тип 2 на инсулиново лечение

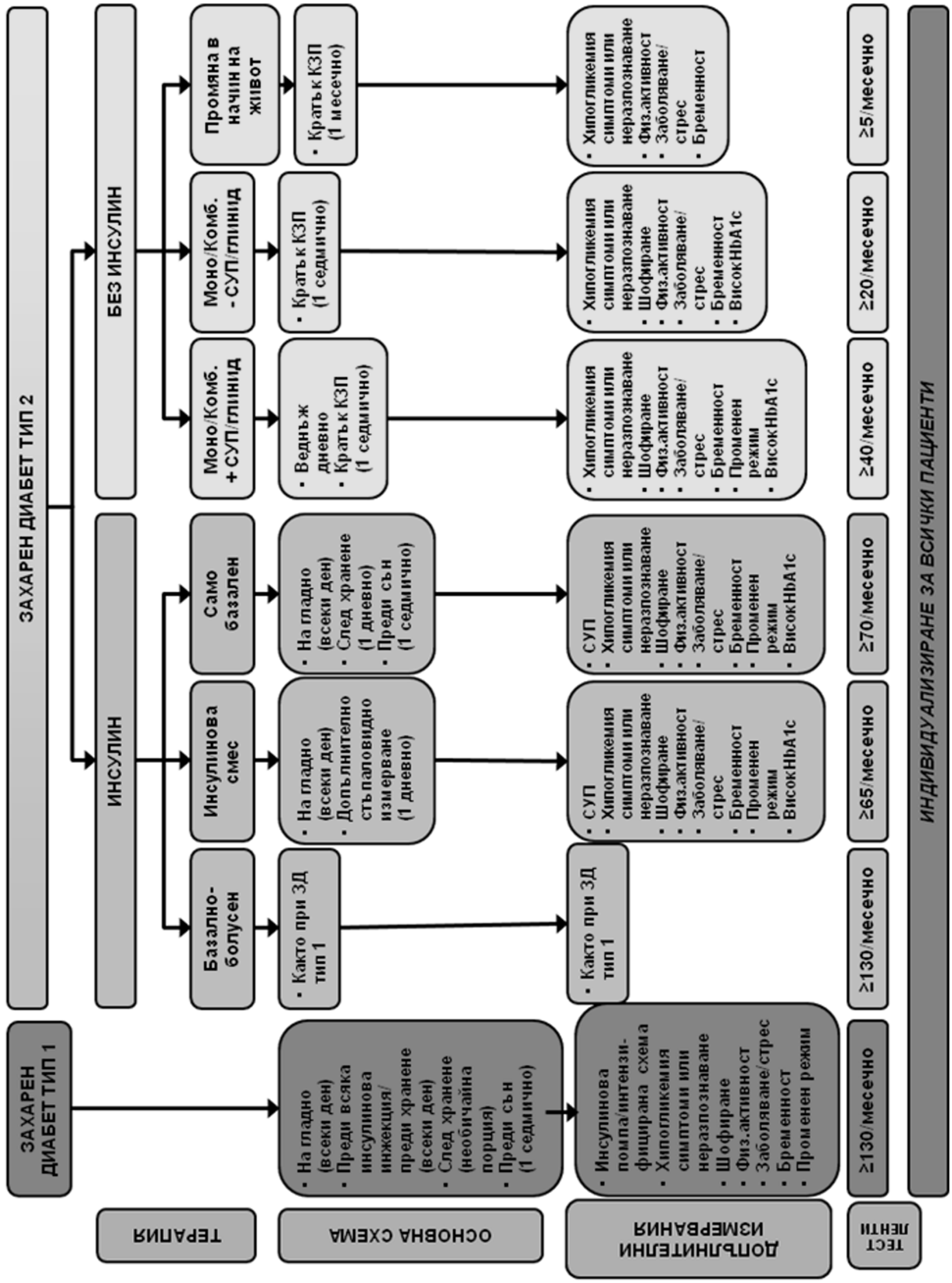
Пациентите със захарен диабет тип 2, които се лекуват с инсулин, представляват доста хетерогенна група, тъй като инсулиновите режими при тях варират от еднократна инжекция дневно до базално-болусен режим, характерен за захарен диабет тип 1. Нещо повече, прогресивният ход на захарен диабет тип 2 и честата необходимост от интензифициране на терапията налагат увеличаване на използването на СКК3 с времето. Ето защо е трудно да се направят общо препоръки за СКК3 при тези пациенти като схемата и честотата зависят от инсулиновия режим и приема на други хипогликемизиращи медикаменти.

При пациенти на еднократна апликация на дългодействащ инсулин са необходими минимално две измервания на ден – на гладно и едно измерване след прием на храна, както и едно измерване преди сън веднъж седмично. Изследването сутрин на гладно е важно за нагласяване на дозата на инсулина с цел постигане на прицелно ниво на гладно, а измерването след прием на храна ориентира относно контрола на постпрандиалната гликемия.

Пациентите на инсулинови смеси трябва да изследват кръвната си захар на гладно и веднъж дневно след прием на храна, като се препоръчва изследване след различни хранения в различните дни.

Пациенти, които приемат сулфонилуреен

Table 1. Препоръки за самоконтрол на кръвната захар при захарен диабет в Централна и Източна Европа



препарат или меглитинид в комбинация с инсулин трябва да изследват кръвната си захар почесто поради повишен риск от хипогликемия с тази комбинация.

Пациентите на базално-болусен режим трябва да провеждат СКК3, аналогичен на провеждания при захарен диабет тип 1.

В случай, че нивото на HbA_{1c} остава високо въпреки постигнатите прицелни стойности на кръвна захар на гладно, е необходимо по-често изследване на кръвната захар след хранене с цел оценка на постпрандиалния гликемичен контрол.

Захарен диабет тип 2, нелекуван с инсулин

Схемата на провеждане на СКК3 при пациенти със захарен диабет, които не се лекуват с инсулин, зависи от риска от хипогликемия, свързан с прилаганите медикаменти или с други фактори.

При пациенти, които се лекуват с медикаменти, свързани с нисък риск от хипогликемия (метформин, тиазолидиндиони, DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти), като монотерапия или в комбинация помежду им, се препоръчва провеждане на кратък 4-5 кратен кръвно-захарен профил веднъж седмично.

Ако пациентите приемат медикаменти, свързани с по-висок риск от хипогликемия (СУП, меглитиниди), се препоръчва едно допълнително измерване на кръвната захар на ден с цел откриване на епизоди на хипогликемия.

При пациенти, които са само на хранителен режим и не получават антидиабетни медикаменти, се препоръчва провеждане на кратък кръвно-захарен профил веднъж месечно.

При всички пациенти със захарен диабет тип 2, които не се лекуват с инсулин, се препоръчва допълнително измерване на кръвната захар по време на заболяване, при други необичайни обстоятелства или при лош гликемичен контрол.

References

1. **Benjamin E.M.** Self-monitoring of blood glucose: the basics. *Clin Diabetes,* 20, 2002, 45-47.
2. **Tonyushkina K., J.H. Nichols.** Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol,* 3, 2009, 971–980.
3. **Clarke S.F., J.R. Foster.** A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci,* 69, 2012, 83–93.
4. **Colin I.M., I. Paris.** Glucose meters with built-in automated bolus calculator: gadget or real value for insulin-treated diabetic patients? *Diabetes Ther,* 4, 2013, 1–11.
5. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline on *Pregnancy and Diabetes* 2009.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 *Diabetes.* 2012.
7. **National Institute for Health and Clinical Excellence**: Type 1 Diabetes: Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children, Young People and Adults. *Clinical Guideline* 15 London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004.
8. **National Institute for Health and Clinical Excellence:** Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes. *Clinical Guideline* 87 London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
9. **American Diabetes Association:** Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care,* 37(Suppl 1), 2014, S14–S80.
10. **Matthaei S., R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H.U. H?ring, H.G. Joost et al.** Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 117, 2009, 522–557.
11. **Handelsman Y., J.I. Mechanick, L. Blonde, G. Grunberger, Z.T. Bloomgarden, G.A. Bray et al.** AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract, 17(Suppl 2),* 2011, 1–53.
12. **Hirsch I.B., B.W. Bode, B.P. Childs, K.L. Close, W.A. Fisher, J.R. Gavin et al.** Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technol Ther,* 10, 2008, 419–439.
13. **Parkin C.G., A. Buskirk, D.A. Hinnen, M. Axel-Schweitzer.** Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract,* 97, 2012, 6–15.
14. **Aakre K.M., J. Watine, P.S. Bunting, S. Sandberg, W.P. Oosterhuis.** Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes who do not use insulin—are guidelines evidence-based? *Diabet Med,* 29, 2012, 1226–1236.
15. **Schnell O., H. Alawi, T. Battelino, A. Ceriello, P. Diem, A. Felton et al.** Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation. *Diabetes Technol Ther,* 13, 2011, 959–965.
16. **Klonoff D.C., L. Blonde, G. Cembrowski, A.R. Chacra, G. Charpentier, S. Colagiuri et al.** Coalition for Clinical Research-Self-Monitoring of Blood Glucose Scientific Board: Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol,* 5, 2011, 1529–1548.
17. **Karter A.J., L.M. Ackerson, J.A. Darbinian, R.B. D'Agostino, A. Ferrara, J. Liu et al.** Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med,* 111, 2001, 1–9.
18. **Miller K.M., R.W. Beck, R.M. Bergenstal, R.S. Goland, M.J. Haller, B. McGill et al.** T1 D Exchange Clinic Network: Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1C levels in T1D Exchange Clinic Registry participants. *Diabetes Care,* 36, 2013, 2009–2014.
19. **Skeie S., G.B. Kristensen, S. Carlsen, S. Sandberg.** Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes patients with insufficient metabolic control: focused self-monitoring of blood glucose intervention can lower glycated hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol,* 3, 2009,83–88.
20. **Ohkubo Y., H. Kishikawa, E. Araki, T. Miyata, S. Isami, S. Motoyoshi et al.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract,* 28, 1995, 103–117.
21. **Murata G.H., J.H. Shah, R.M. Hoffman, C.S. Wendel, K.D. Adam, P.A. Solvas et al.** Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES): Intensified blood glucose monitoring improves glycaemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care,* 26, 2003, 1759–1763.
22. **Malanda U.L., S.D. Bot, G. Nijpels.** Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-using type 2 diabetic patients: it is time to face the evidence. *Diabetes Care,* 36, 2013, 176–178.

23. **Polonsky W.H., L. Fisher.** Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-using type 2 diabetic patients: right answer, but wrong question: self-monitoring of blood glucose can be clinically valuable for noninsulin users. *Diabetes Care,* 36, 2013, 179–182.

24. **Poolsup N., N. Suksomboon, S. Rattanasookchit.** Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycaemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther,* 11, 2009, 775–784.

25. **Clar C., K. Barnard, E. Cummins, P. Royle, N.** Waugh; Aberdeen Health Technology Assessment Group: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess,* 14, 2010, 1–140.

26. **Malanda U.L., L.M. Welschen, I. Riphagen, J.M. Dekker, G. Nijpels, S.D. Bot.** Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev,* 1, 2012, CD005060.

27. **Polonsky W.H., L. Fisher, C.H. Schikman, D.A. Hinnen, C.G. Parkin, Z. Jelsovsky et al.** A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther,* 13, 2011, 797–802.

28. **Fisher L., W.H. Polonsky, C.G. Parkin, Z. Jelsovsky, B. Petersen, R.S. Wagner.** The impact of structured blood glucose testing on attitudes toward self-management among poorly controlled, insulin-na?ve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract,* 96, 2012, 149–155.

29. **Kempf K., T. Tankova, S. Martin.** ROSSO-in-praxi-international: long-term effects of self-monitoring of blood glucose on glucometabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus not treated with insulin. *Diabetes Technol Ther,* 15, 2013, 89–96.

30. **Ezenwaka C.E., A. Dimgba, F. Okali, T. Skinner, R. Extavour, M. Rodriguez et al.** Self-monitoring of blood glucose improved glycaemic control and the 10-year coronary heart disease risk profile of female type 2 diabetes patients in Trinidad and Tobago. *Niger J Clin Pract,* 14, 2011, 1–5.

31. **Martin S., B. Schneider, L. Heinemann, V. Lodwig, H.J. Kurth, H. Kolb et al.** Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia,* 49, 2006, 271–278.

32. **Martin S., H. Kolb, B. Schneider, L. Heinemann, C. Weber, S. Kocher et al.** Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther,* 11, 2009, 234–241.

33. **Baltaci D., A. Kutlucan, S. Ozturk, A. Saritas, A. Celer, G. Celbek et al.** Effectiveness for self-monitoring of blood sugar on blood glucose control in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica),* 9, 2012, 211–217.

34. **Tunis S.L., M.E. Minshall.** Self-monitoring of blood glucose (SMBG) for type 2 diabetes patients treated with oral anti-diabetes drugs and with a recent history of monitoring: cost-effectiveness in the US. *Curr Med Res Opin,* 26, 2010, 151–162.

35. **Tunis S.L., W.D. Willis, V. Foos.** Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in patients with type 2 diabetes on oral anti-diabetes drugs: cost-effectiveness in France, Germany, Italy, and Spain. *Curr Med Res Opin,* 26, 2010, 163–175.

36. **Czupryniak L., L. Barkai, S. Bolgarska, A. Bronisz, J. Broz, K. Cypryk et al.** Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe – recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group. *Diabetes Technol Ther,* 16, 7, 2014, 460–475.

Международната Централно-Източна Европейска Експертна Група
International Central-Eastern European Expert Group

1. L. Czupryniak *(Poland)*, Internal Medicine and Diabetology Department, Medical University of Lodz, Lodz, Poland.
2. L. Barkai *(Hungary)*, Postgraduate Institute of Pediatrics, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen, Hungary.
3. S. Bolgarska (Ukraine), Department of Diabetology, National Medical Academy of Post-Graduate Education, Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Science, Kiev, Ukraine.
4. A. Bronisz *(Poland)*, Department of Endocrinology and Diabetology, Nicolaus Copernicus University in Toru?, Toru?, Poland.
5. J. Broz *(Check Republic)*, Department of Internal Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic.
6. K. Cypryk *(Poland)*, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland.
7. M. Honka *(Check Republic)*, Faculty Hospital Motol, Prague, Czech Republic.
8. A. Janez *(Slovenia)*, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia.
9. M. Krnic *(Croatia)*, Clinical Hospital Centre, Split, Croatia.
10. N. Lalic *(Serbia)*, Department for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Centre of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.
11. E. Martinka *(Slovakia)*, National Institute for Endocrinology and Diabetology, Lubochna, Slovakia.
12. D. Rahelic *(Croatia)*, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia.
13. G. Roman *(Romania)*, Iuliu Hatieganu University of Medicine & Pharmacy, Clinical Center of Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases, Cluj-Napoca, Romania.
14. T. Tankova *(Bulgaria)*, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia, Bulgaria.
15. T. Várkonyi *(Hungary)*, First Department of Internal Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary.
16. B. Wolnik *(Poland)*, Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland.
17. N. Zherdova *(Ukraine)*

Corresponding author.
Leszek Czupryniak, PhD, Internal Medicine and Diabetology Department, Barlicki University Hospital No. 1, Medical University of Lodz, Ul. Kopcinskiego 22, 90-153 Lodz,, Poland,
E-mail:Email: lp.zdol.demu@kainyrpuzc.kezsel

Address for correspondence:

Проф. Д-р Цветалина Танкова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология
Ул. „Здраве“ № 2, София 1431, България
E mail: tankova@iname.com

Prof. Tsvetalina Tankova

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave str., Sofia 1431, Bulgaria
E mail: tankova@iname.com

Синдром на резистентност към тиреоидни хоромони – клиничен случай

Нончев, Боян Ив., Аргатска, Антоанета В., Орбецова, Мария М.
Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински Университет, Пловдив

Резюме:

Представя се случай на 26 годишна пациентка с анамнестични данни за тиреоидна патология от 7 годишна възраст. През 2007 г. след първа нормално протекла бременност и раждане са установени високи нива на св.T_4 и св.T_3 при стойности на ТСХ в референтни граници и клинични данни за лека форма на тиреотоксикоза. Проведено е тиреостатично лечение, на фона на което се регистрира рязко покачване на ТСХ и нарастване обема на струмата. През 2009 г. е извършена тиреоидектомия поради високостепенна струма с компресивна симптоматика. Следоперативно при лечение с левотироксин в доза до 300 ?g/дн персистират високи стойности на ТСХ при повишени св.T_3 и св.T_4. Общото състояние е добро без клинични данни за тиреоидна дисфункция. Серумните показатели за действието на тиреоидните хормони върху периферните тъкани са в референтни граници. При МРТ се установява микраденом на хипофизата без повишена секреция на други аденохипофизарни хормони, освен ТСХ. В диференциално-диагностичен план са обсъдени синдром на резистентност към тиреоидни хормони (РТХ) и ТСХ–продуциращ тумор на хипофизата. Извършен е генетичен анализ на пациентката и нейни родственици от първа степен. Установена е мутация в хормон-свързващия домейн на β-рецептора на тиреоидните хормони – замяна на фенилаланин с цистеин в кодон 451 (F451C). Същата мутация е намерена при бащата и сестрата на пациентката. В съчетание с това, и при трите засегнати членове на фамилията се откриват повишени титри на ТПОАт, отразяващи подлежаща автоимунна тиреоидна болест. Неразпознаването на синдрома на РТХ води до последваща неправилна терапевтична намеса, която може да задълбочи съществуващите нарушения и да затрудни лечението и проследяването на засегнатите индивиди.

Ключови думи: синдром на резистентност към тиреоидни хормони, автоимунна тиреоидна болест, тиреотоксикоза

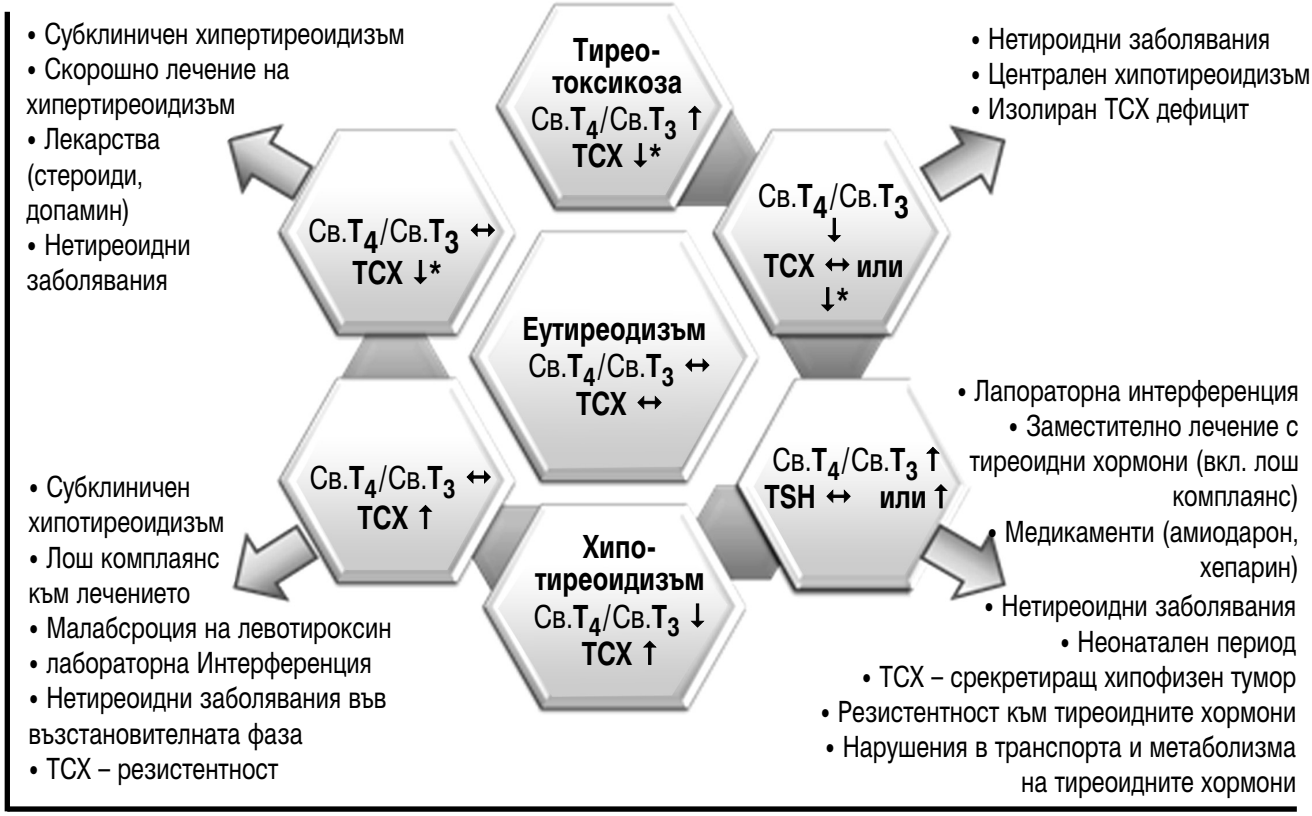
Обсъждане

Хормоналните показатели за оценка функцията на щитовидната жлеза са сред най-често използваните лабораторни тестове в клиничната тиреоидология. За щастие, при повечето пациенти тълкуването на функционалните показатели е лесно и комбинацията от тиреоидни хормони (св.T_3, св.T_4) и тиреостимулиращ хормон (ТСХ) в съчетание с клиничните характеристики потвърждават еутиреоидно състояние, тиреотоксикоза или хипотироидизъм. Въпреки това, при една малка, но значима група пациенти лабораторните резултати или не съответстват на клиничната картина или се представят в необичайни, „нефизиологични“ констелации. Поставянето на точна диагноза в тези случаи изисква структуриран подход и зависи от внимателната клинична оценка, съчетана с проследяване на лабораторните тестове и провеждане на допълнителни радиологични и генетични изследвания. Различните съчетания между нивата на тиреоидните хормони и ТСХ при физиологични и патологични състояния са систематизирани от *Gurnell и сътр.* (1) (Фиг.1).

Описаният от нас случай се представя с перистираща хормонална констелация от повишени стойности на FT_4 и ТСХ при липса на категорични клинични белези за тиреоидна дисфункция. Еволюцията на заболяването и динамиката на лабораторните показатели в хода на проследяването при наличие на МРТ данни за аденом на хипофизата наложиха в диференциална диагноза да бъдат обсъдени следните състояния: синдром на резистентност към тиреоидните хормони или ТСХ–продуциращ хипофизен аденом.

С любезното съдействие на проф. С. Рефетоф и сътр. бе извършен генетичен анализ на пациентката и нейните роднини от първа степен – баща, майка, сестра, дъщеря. Установена бе мутация в хормон-свързващия домейн на β-рецептора на тиреоидните хормони – замяна на фенилаланин с цистеин в кодон 451 (F451C). Съ-

Фигура 1. Взаимовръзка между нивата на ТСХ и свободните фракции на тиреоидните хормони при физиологични и патологични състояния (адаптирано по 1).



щата мутация и хормонална констелация се установи при бащата и сестрата на пациентката. В съчетание с това и при трите засегнати лица от фамилията бяха потвърдени повишени титри на ТПО-Ат, отразяващи подлежаща автоимунна тиреоидна болест.

Синдромът на резистентност към тиреоидните хормони (РТХ) е синдром на редуциран отговор на таргетните тъкани към действието на тиреоидните хормони и е идентифициран през 1967 г. Той е рядко срещано заболяване с автозомно доминантно унаследяване и честота 1 на 40 000 живородени деца. Към момента са идентифицирани повече от 1000 души с РТХ като при 85 % нарушенията се дължат на мутация в гена за β-рецептора. Обикновено повечето или всички тъкани са резистентни към действието на тиреоидните хормони, така че, въпреки повишените серумни нива на последните, засегнатите индивиди са еутиреоидни (липсват клинични белези, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза – хипер- или хипотиреоидизъм). Най-често срещаните симптоми при това състояние са наличието на гуша и тахикардия. В детска възраст са описани случаи на синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD) в съчетание с РТХ, като патогенетичната връзка между двете заболявания не е напълно изяснена. В симптоматичните случаи синдромът може да се прояви с различна клинична картина дори при членовете на едно семейство, носещи една и съща мутация (2).

Най-характерно за синдрома на РТХ е липсата на специфични клинични прояви. Повечето пациенти постигат нормален растеж и развитие за сметка на високи нива на тиреоидни хормони и леко увеличена щитовидна жлеза. Явни симптоми на хипотиреоидизъм се наблюдават при пациенти, които са били подложени на лечение за нормализиране нивата на тиреоидните хормони поради неправилно поставена диагноза. При нашата пациентка, която е с нормално физическо и психическо развитие, водещият клиничен белег, станал повод за търсене на лекарска помощ още в периода на детството, е увеличената щитовидна жлеза. Струма се открива в 66 до 95% от случаите с РТХ, като щитовидната жлеза е дифузно увеличена и размерите ѝ могат да надвишат двукратно нормата. Ако се предприеме хирургична интервенция, постоперативните рецидиви са правило. Серумните показатели, отразяващи действието на тиреоидните хормони върху периферните тъкани, обикновено са в референтни граници. Те включват общ холес-

терол, триглицериди (ТГ), креатинкиназа (КК), алкална фосфатаза (АФ), ангиотензин-конвертиращ ензим (АЕ), секс-хормон свързващ глобулин (СХСГ), феритин и остеокалцин.

Динамиката на клиничните и параклинични показатели при описания клиничен случай е в съответствие с изложените данни. Наличието на високостепенна струма, прогресивното нарастване на остатъка след оперативната интервенция, липсата на убедителни клинични белези за тиреоидна дисфункция и референтни стойности на холестерол, ТГ, КК, АФ, СХСГ са в подкрепа на поставената диагноза. При пациентката и нейните изследвани роднини се наблюдава рядкото съчетание между синдром РТХ и автоимунен тиреодит (позитивни титри на ТПО-Ат и Тг-Ат). Barkoff и сътр. описват повишена честота на АИТ при пациенти с TR-β рецепторна мутация, като техните наблюдения показват, че връзката между двете заболявания не е случайна и се обсъжда ролята на различни патогенетични механизми (3).

Метамизол и пропилтиоурацил, приложени в дози, обикновено ефективни за редуциране нивата на тиреоидните хормони при автоимунен хипертиреоидизъм, нямат ефект при някои пациенти със синдром на РТХ. При други тиреостатиците индуцират известно намаление на серумните нива на тиреоидните хормони с последващо повишаване стойностите на ТСХ. Този ефект е добре изразен при описаната пациентка, при която се наблюдава значително увеличение на стойностите на ТСХ в хода на тиреостатичното лечение преди операцията. Персистиращите силно завишени стойности на ТСХ стимулират хиперпластичните процеси, което отчасти обяснява наблюдаваната тенденция за нарастване на струмата и компресивните симптоми на фона на високи дози тиреостатик. Съчетанието с автоимунен паренхимен процес допълнително допринася за посочените морфологични промени.

При по-голямата част от пациентите с РТХ частичната тъканна резистентност към тиреоидни хормони изглежда адекватно се компенсира от повишената ендогенна хормонална продукция. Поради това такива пациенти не се нуждаят от лечение. Горепосоченото не се отнася за случаи, които са претърпяли радикално лечение или имат съпътстващо заболяване с ограничаване на тиреоидните им резерви. В тези случаи серумните нива на ТСХ могат да се използват за определяне и мониториране дозата на заместителното лечение.

Поставянето на диагнозата е особено предизвикателство в случаите, когато РТХ се съчетава с други тиреоидни заболявания като автоимунна тиреотоксикоза със супресирани нива на ТСХ или с вроден или придобит хипотиреоидизъм.

Поради неспецифичната клинична картина разпознаването на синдрома се основава главно на клиничното съмнение. Диференциалната диагноза изисква обсъждане на всички възможни причини за хипертироксинемия. S. Refetoff и сътр. предлагат следния диагностичен алгоритъм, който представя последователно диагностичните процедури за поставяне на диагнозата синдром на РТХ (2):

1. Обичайно представяне: високи серумни нива на $ФТ_4$ заедно с несупресирани стойности на ТСХ.

2. Потвърждение на повишените нива на ФТ4 и изключване на нарушения в транспорта на тиреоидните хормони, особено ако стойностите на $Т_3$ са в норма.

Таблица 1. Диференциална диагноза между синдром на РТХ и ТСХ–продуциращ хипофизен аденом.

Клинични и лабораторни показатели	**ТСХ-секретиращ тумор**	**РТХ**
Неврологични/очни симптоми	+	-
Фамилност	-	+
МРТ / КТ-находка	+	-
Клинични симптоми	++	+/-
Св.$Т_4$, св.$Т_3$	↑	↔
ТСХ (базален)	↔ или леко ↑	↑
α- субединици и съотношение α-субединици и/ТСХ	↑↑	↔
Действие върху периферни тъкани:		
SHBG	↑	↔
феритин	↑	↔
холестерол	↓	↔
креатинкиназа	↓	↔
Функционални диагностични тестове		
ТРХ-стимулационен тест	нарушен или липсващ отговор на ТСХ	нормален или ↑ ТСХ
Т3-супресионен тест	липсващ отговор на ТСХ	супресия на ТСХ
Тест с октреотид	значително ↓ на ТСХ	липсващо или леко ↓ на ТСХ

3. Изследване на тиреоидната функция при роднини от първа степен на пациента: родители, братя и сестри, деца.

4. Извършване на генетичен анализ на TRβ гена и при установяване на нарушения диагнозата се потвърждава.

5. При липса на мутации в TRβ гена и отклонения в тиреоидната функция в други членове на семейството, наличието на ТСХ-продуциращ хипофизарен тумор трябва да се изключи чрез изследване на α-субединици в серума.

6. Демонстрира се нарушена ТСХ-супресия и метаболитни промени в отговор на приложение на супрафизиологични дози тиреоидни хормони.

7. Нарушен отговор на ТСХ към T_3 при липса на мутация в TRβ гена насочва към РТХ без налична мутация в гените за тиреоидния рецептор.

Диференциалната диагноза между синдром на РТХ и ТСХ–продуциращ хипофизен аденом понякога е трудна, особено в съчетание с МРТ данни за обемна формация в хипофизата. ТСХ-продуциращите аденоми са редки – до момента са описани около 450 случая. В съвременни северноевропейски проучвания се посочва честота от 0,15 до 0,3/ млн. (5, 6). Обикновено при поставяне на диагнозата такива аденоми се представят като макроаденоми и могат да протичат с общомозъчни симптоми. Въпросът се усложнява от факта, че хипофизарните инциденталоми са чести и в някои проучвания при около 20% от случите със синдром на РТХ се срещат огнищни лезии в хипофизната жлеза. В Таблица 1 са представени основните клинични и паракличнични белези, които са от полза за разграничаване на двете състояния.

Неразпознаването на синдрома на РТХ води до погрешна диагноза и последваща неправилна терапевтична намеса, което може да задълбочи съществуващите нарушения и да затрудни лечението и проследяването. Мнозинството от пациентите компенсират абнормалната функция на мутантните рецептори чрез увеличение на ендогенната продукция на тиреоидни хормони и постигат трайно еутиреоидно състояние. Терпевтичният подход към тези пациенти се основава на принципа *„Primum non nocere“*. Опитите за редуциране на хормоналните нива трябва да се избягват поради възможността за индуциране на симптоми на клиничен хипотиреоидизъм.

Thyroid Hormone Resistance Syndrome – a Case Report

Nonchev, Boyan Iv., Argatska, Antoaneta V., Orbetzova, Maria M.
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases ,
„Sv. Georgy" University Hospital, Medical University, Plovdiv

Abstract

We describe a case of a 26 year old female with a history of thyroid pathology since the age of 7. In 2007 after a first normal pregnancy and delivery, high levels of FT_4 and FT_3 with normal TSH and clinical evidence of mild thyrotoxicosis were found. Antithyroid drugs were initiated and during the course of therapy a pronounced increase in TSH was detected along with an enlargement of the goiter. In 2009 thyroidectomy was performed because of the high grade goiter causing compressive symptoms. After the operation a replacement treatment with levothyroxine was initiated but high TSH levels persisted on a dose of 300 μg/d together with elevated FT_3 and FT_4. The detailed examination revealed a patient in a good general condition with no clinical evidence of thyroid dysfunction. The serum indicators for the action of thyroid hormones on peripheral tissues were within the normal range. MRI data for pituitary microadenoma was present without any evidence of hypersecretion of other pituitary hormones except of TSH. Thyroid hormone resistance syndrome and TSH-producing pituitary tumor were discussed in the differential diagnosis. Genotyping of the patient and her first-degree relatives was performed. A mutation in the hormone-binding domain of the thyroid hormone receptor-β was identified, resulting in the replacement of phenylalanine with cysteine at the codon 451 (F451C). The same mutation and hormonal changes were present in both the father and the sister of the index patient. Moreover, in the three affected members of the family elevated titers of TPOAb were found suggesting an underlying autoimmune thyroid disease. Unawareness of the RTH may lead to an inappropriate treatment, which may aggravate the existing disorder and hamper the treatment and follow-up of the affected patients.

Key words: thyroid hormone resistance syndrome, autoimmune thyroid disease, thyrotoxicosis

A case of a 26 year old female with a history of thyroid pathology since the age of 7 (enlarged thyroid gland and clinical signs of thyrotoxicosis) is presented. In the past she had been receiving antithyroid drugs but specific information about the medication type, dose and duration of administration was not provided. In 2007 after the first normal pregnancy and delivery high levels of FT_4 and FT_3 with normal TSH along a with clinical evidence of mild thyrotoxicosis were found. Antithyroid drugs were initiated and several courses with high doses of Thyrozol and Propycil were conducted with insufficient effect on hormone levels. During the treatment with Propycil at a dose of 400 mg/day a pronounced increase in the levels of TSH up to 82,0 mIU/l was detected and signs of goiter were present while FT_3 levels remained high – 12,58 pmol/l (RR 1,82-4,62 pmol/l) and FT_4 levels were normal – 10,05 ng/l (RR 8,5-17 ng/l). Levothyroxine at a dose of 50 μg/day was added to the therapy and the patient was referred to a Clinic of endocrinology for further evaluation and treatment. The past medical history was uneventful except for the thyroid condition. The patient had no family history of thyroid diseases. On admission to the clinic, a large goiter with compressive symptoms was evident together with mild clinical signs suggestive of thyrotoxicosis. US examination confirmed a considerable thyroid enlargement (right lobe size 30/33/61 mm, left lobe size 31/37/60 mm), hypoechoic (2nd degree) and heterogenous parenchyma with slightly enhanced vascularization. In the lower third of the right lobe a round-shaped hyperechoic solid formation 12/12 mm in size with sharp and regular margins and „halo" was detected. A nodule with similar US characteristics and size (14/12 mm) was found in the lower third of the left lobe. The laboratory tests were as follows: TSH – 50,10 mIU/l (RR 0,49-4,67 mIU/l); FT_4 – 8,48 ng/l (RR 9,14-23,80 ng/l); FT_3 – 7,89 pmol/l (RR 2,23-5,35 pmol/l); TgAb – 22,0 IU/ml (RR 0,0-34,0 IU/ml); TPOAb – 328,6 IU/ml (RR 0-12 IU/ml) and TRAb – 2,2 U/l (RR 0-1,5 U/l).

Surgical treatment was recommended after reaching a clinically euthyroid state, and in June 2009 she underwent thyroidectomy. The histological result from both lobes revealed diffuse goiter with signs suggestive of increased functional activity. Postoperative replacement therapy with levothyroxine was instituted. Due to the persistence of highly elevated levels of TSH the dose of the medication had been gradually increased up to 300 μg/d. Over the next two years the patient had been taking levothyroxine at a dose between 200 and 300 μg daily according to the current TSH levels, showing no clinical manifestations of thyroid dysfunction on the follow-up examinations (Table 1).

Due to the persistenly impaired hormonal state a detailed reassessment was considered and the patient returned to the Clinic of Endocrinology and metabolic diseases at the „Sv. Georgy" University Hospital in Plovdiv on 23.11.2010. On admission she reported no significant symptoms, changes in body weight or menstrual disturbances. The physical examination did not reveal any clinical features consistent with thyroid dysfunction. On treatment with 250/300 μg levothyroxine q.o.d., the thyroid tests showed TSH – 9,361 mIU/l (RR 0,36-5,60 mIU/l), FT_4 – 28,86 pmol/l (RR 7,86-14,40 pmol/l), FT_3 – 4,40 pmol/l (RR 3,60-6,00 pmol/l); TPOAb – 16,55 IU/ml (RR 0,00-9,00 IU/ml); TgAb – 1,04 IU/ml (RR 0,00-4,00 IU/ml). The daily dose of levothyroxine was reduced to 125 μg/d.

Table 1.
Levels of TSH and dose of levothyroxine in the post-operative period

Date	TSH (RR 0,27-4,2 mIU/l)	Recommended dose of levothyroxine (μg)
07.2009	> 100	100
09.2009	95,41	150
11.2009	76,53	200
12.2009	40,87	250
03.2010	20,33	250 / 300 dieb. alt.
05.2010	12,09	250 / 300 dieb. alt.
07.2010	3,85	250 / 300 dieb. alt.
10.2010	8,39	250 / 300 dieb. alt.

The ultrasound investigation of the neck revealed a remnant from the right lobe, 8x8x14 mm in size with hypoechoic pattern and irregular outlines. No residual thyroid tissue in the left lobe bed and no enlarged lymph nodes in the neck area were detected.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamic-pituitary area: normal MRI appearance of the brain parenchyma. Free subarachnoid spaces and basal cisterns. Free suprasellar cistern. The pituitary gland was normally located following the concave margin of the sella turcica. In the saggital field the size of the pituitary was 5x11 mm. The infundibulum was centrally located with a subtle deviation to the right. A certain degree of heterointensity of the parenchyma was evident without forming a distinct intrasellar lesion. After the contrast enhancement, however, a focus about 4,2 mm in diameter was distinguished in the mid-area under the infundibulum. The optical nerves and trunci were symmetric. The cavernous sinuses were normally located and with typical appearance bilaterally. No signal changes in the adjacent bone segments were seen.

Conclusion: MRI findings consistent with a pituitary microadenoma.

Fibrogastroscopy: Chronic erythematous exudative gastritis.

After discharge thyroid function tests were performed on a regular basis and the dose of levothyroxine was adjusted according to the TSH levels (Table 2).

The third admission to the clinic of Endocrinology was in November 2012 and at that time the patient was taking 125 μg/d levothyroxine. She had no complaints suggestive either of hypothyroidism or thyrotoxicosis and reported no significant changes in the body weight.

On physical examination the patient was in a good general condition, afebrile and with normal body habitus. Her height was 165 cm, the weight – 49 kg, and the BMI – 18 kg/m^2. The skin had normal coloration, turgor and elasticity. A female hair pattern was observed. No neck and axillary lymphadenomegaly were found. A postoperative surgical scar on the neck from a Kocher incision was present. The lungs were clear on auscultation. The heart rate was regular with a frequency of 74 bpm, RR 100/60 mmHg. The examination of the abdomen and lower extremities showed no pathological signs.

Table2.
Laboratory findings and dose of replacement therapy during the postoperative period.

Date	TSH	FT4	FT3	Daily dose of levothyroxine
01.2011	**9,361** mIU/l (RR 0,34-5,60)	**28,86** pmol/l (RR 7,86-14,40)	**4,40** pmol/l (RR 3,60-6,00)	200 μg
06.2011	**64,69** mIU/l (RR 0,34-5.50)	**12,94** pmol/l (RR 7,85-14,40)	**4,72** pmol/l (RR 3,60-6,00)	150 μg
12.2011	**35,39** mIU/l (RR 0,27-4,20)	**25,44** ng/l (RR 9,30-17)		125 μg
01.2012	**74,19** mIU/l (RR 0,27-4,20)	**19,80** ng/l (RR 9,3-17)		200 μg
04.2012	**22,24** mIU/l (RR 0,27-4,20)	**31,60** ng/l (RR 9,3-17)		200/250 μg
09.2012	**73,34** mIU/l (RR 0,27-4,20)	**19,4** ng/l (RR 9,3-17)		125 μg

Laboratory findings: RBC – 4,64 x 1012/l; Hb – 132 g/l; Hct – 0,377; WBC – 10,58 x 109/l; MCV – 81,4 fL; Plt – 280 x 109/l; ESR – 52 mm/h; blood glucose – 5,4 mmol/l; total protein – 73 g//l; Alb – 45 g/l; total cholesterol – 4,4 mmol/l; HDL-choles-terol – 1,39 mmol/l; triglycerides (TG) – 0,71 mmol/l; BUN – 6,0 mmol/l; creatinine – 46 μmol/l; uric acid – 174 μmol/l; sodium – 143 mmol/l; potassium – 4,6 mmol/l; clorides – 97 mmol/l; ASAT – 17 IU/l; ALAT – 15 IU/l; AP – 166 IU/l; CK – 69 IU/l; LDH – 373 IU/l; total bilirubine– 10,2 μmol/l; direct bilirubine – 2,61 μmol/l; Fe – 12,9 μmol/l; TIBC – 57,5 μmol/l; Ferritin – 13,6 ng/ml (RR 11-306,8 ng/ml); TSH – 79,176 mIU/l (RR 0,34-5,60 mIU/l); FT_4 – 14,03 pmol/l (RR 7,86-14,40 pmol/l); FT_3 – 4,71 pmol/l (RR 3,60-6,00 pmol/l); TPOAb – 12,84 IU/ml (0,00-9,00 IU/ml); TgAb – 0,54 IU/ml (RR 0,00-4,00 IU/ml); SHBG – 45,8 nmol/l (RR 17-130 nmol/l); Prolactin – 268,78 mIU/l (RR mIU/l).

US investigation of the cervical region: A remnant tissue from the right lobe was seen, 9/10/20 mm in size with hypoechoic heterogenous echotexture. There was evidence of an enlargement of the residual thyroid tissue as compared to the previous US investigation. No pathological cervical lymph nodes were detected (Figure 1).

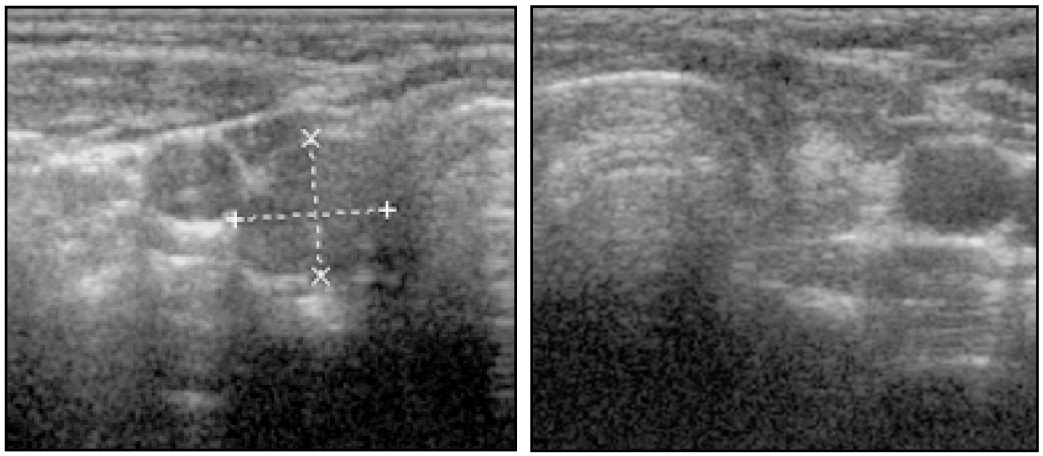


Figure 1. US study of the thyroid bed 3 yr 5 mo following surgery.

The **MRI** performed 2 years after the initial imaging confirmed the presence of a pituitary microadenoma with no changes in size and structure.

The **EMG** showed intact conductivity of the examined motor nerves of the lower extremities. Slightly slower nerve conduction velocity of n. suralis, more prominent on the right side and on the median nerve was detected.

Discussion

Hormonal tests to assess thyroid function are among the most commonly used laboratory investigations in the clinical thyroidology. Fortunately, in most patients the interpretation of functional parameters is easy and the combination of thyroid hormones (FT_3, FT_4) and thyrotropin (TSH) together with clinical features confirm an euthyroid state, thyrotoxicosis or hypothyroidism. However, in a small but significant group of patients the laboratory results either do not match the clinical picture, or form an unusual, „nonphysiologic" patterns. Establishing the correct diagnosis in those cases requires a structured approach and depends on careful clinical evaluation along with monitoring of laboratory tests and conducting additional radiological and genetic testing.

Various combinations between thyroid hormone levels and TSH in physiological and pathological conditions are classified by Gurnell et al. (1). (Fig. 1).

This case report represents a pattern of persistently elevated FT_4 and TSH in the absence of clear clinical signs of thyroid dysfunction. The course of the disease and the evolution of the laboratory findings during the follow-up along with the MRI evidence of a pituitary adenoma prompted considering the following conditions: thyroid hormone resistance syndrome and thyrotropin-producing pituitary adenoma.

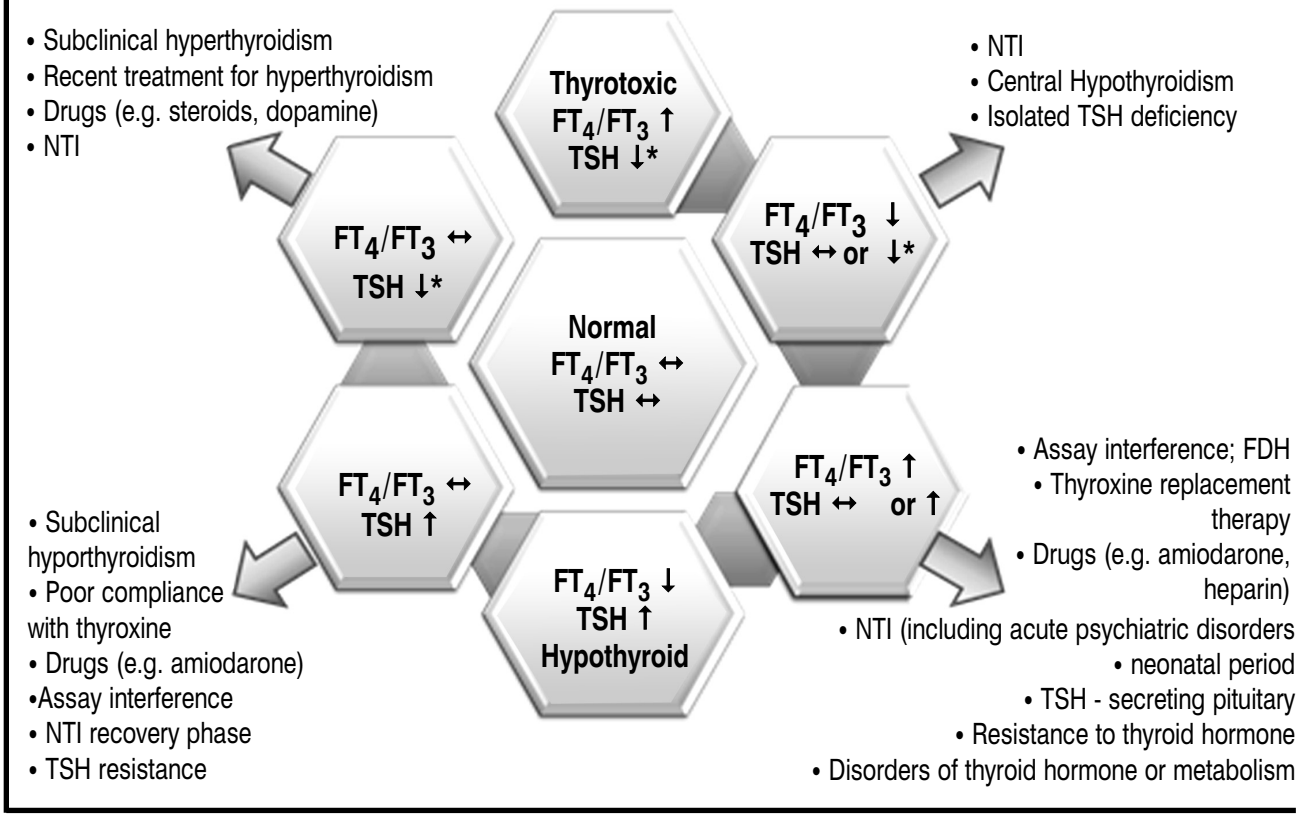
Genotyping of the patient and her first-degree relatives - father, mother, sister and daughter was performed with the kind assistance of prof. S. Refetoff et al. A mutation in the hormone-binding domain of the thyroid hormone receptor-? was identified, resulting in the replacement of phenylalanine with cysteine at codon 451 (F451C). The same mutation and hormonal changes were found in the father and the sister of the patient. Moreover, in these three affected members of the family elevated titers of TPOAb were detected suggesting a concomitant autoimmune thyroid disease.

Resistance to thyroid hormone (RTH) is a syndrome of reduced responsiveness of the target tissues to the thyroid hormone action and was first described in 1976. It is a rare disease with incidence of 1 in 40,000 live births and autosomal dominant inheritance. More than 1000 individuals have been identified with thyroid hormone resistance, of which 85% harbour thyroid hormone beta receptor mutation. Typically, most or all tissues are resistant to the action of the thyroid hormones, so despite the increased serum hormone levels affected individuals remain euthyroid (no clinical signs of thyroid dysfunction - hyper- or hypothyroidism). The most common clinical features seen in this condition are the presence of goiter and tachycardia. In children with RTH a high prevalence of hyperactivity and attention deficit disorder (ADHD) have been described but the pathogenetic link between the two diseases is not fully understood. In symptomatic cases, the clinical picture may present with different features varying within family members who carry the same mutation (2).

Typical for the RTH syndrome is the paucity of specific clinical manifestations. Most patients achieve normal growth and development at the expense of elevated levels of the thyroid hormones and slightly enlarged thyroid gland. Frank symptoms of hypothyroidism have been observed in patients who have undergone treatment in order to normalize the levels of the thyroid hormones due to misdiagnosis.

In our patient who had a normal physical and mental development, the main clinical sign that became the reason for seeking medical attention in childhood was the enlarged thyroid gland. A goiter is found in 66 to 95% of the cases with RTH, usually showing diffuse enlargement and may exceed twice the normal size. If a surgery is undertaken, postoperative recurrence is the rule.

Figure 1. Relationship between the levels of TSH and the free fractions of the thyroid hormones in physiological and pathological conditions *(Adapted after Gurnell et al. (1).*



Clinical parameters which indicate the thyroid hormone action on the peripheral tissues are mostly within the normal range. These include total cholesterol, triglycerides (TG), creatine kinase (CK), alkaline phosphatase (AP), angiotensin-converting enzyme (ACE), sex hormone binding globulin (SHBG), ferritin and osteocalcin. The dynamics of the clinical and laboratory findings in the reported case is consistent with the data presented. The presence of goiter, progressive enlargement of the thyroid residue after surgery, the lack of clinical evidence of thyroid dysfunction and the normal levels of cholesterol, TG, CK, AP, SHBG support the diagnosis. In the patient and her studied relatives coexistence of RTH with autoimmune thyroiditis has been observed (positive titers of TPOAb and TgAb). Barkoff et al. reported an increased frequency of AIT in patients with TR-β receptor mutation and their findings demonstrated that the association between RTH and AIT was not coincidental and the authors discussed the role of various pathogenetic mechanisms (3).

Methimazole and propylthiouracil given in doses usually effective in reducing the high serum concentration of the thyroid hormones in autoimmune hyperthyroidism, exert no effect in some patients with RTH. However, in other cases antithyroid drugs induce a decrease in the serum levels of the thyroid hormones producing a subsequent elevation of the TSH levels.

This effect is pronounced in the described patient, who showed a significant increase in the TSH levels during the course of treatment with antithyroid drugs prior to the surgery. Prolonged elevation of the serum TSH stimulates hyperplastic processes which in turn accounts for the thyroid enlargement and the compressive symptoms while treated with high doses of antithyroid drugs. Co-existence with autoimmune thyroiditis further contributes to those morphological changes.

In the majority of patients with RTH the partial tissue resistance to the thyroid hormones appears to be adequately compensated for by the increased endogenous hormone production. Therefore, these patients do not require therapy. This is not the case in patients who have undergone ablative treatment or have a concomitant disease limiting their thyroidal reserve. In such cases, serum TSH levels can be used for determining and monitoring the dosage of the replacement therapy.

Diagnosis is particularly challenging when RTH is accompanied by other thyroid diseases such as autoimmune thyrotoxicosis with suppressed levels of TSH or by congenital or acquired hypothyroidism.

Since the clinical presentation of RTH is variable and nonspecific, recognition of the syndrome is mainly based on the clinical suspicion. The differential diagnosis includes all possible causes of hyperthyroxinemia. S. Refetoff et al. suggest the following diagnostic algorithm that presents the sequence of diagnostic procedures for the detection of the syndrome (2)

1. Usual presentation: high serum levels of free T_4 with nonsupressed TSH.

2. Conformation of the elevated serum level of free

T_4 and exclusion of TH transport defects, especially if T_3 is normal.

3. Thyroid function tests in first-degree relatives: parents, sibs and children.

4. Genetic testing of TRβ gene and when present and shown to have an impaired function the diagnosis of RTH is confirmed.

5. In the absence of TRβ gene mutation and abnormal thyroid function tests in other family members, the presence of a TSH-oma should be excluded by measurement of the α-SU in serum.

6. Demonstrate a blunted TSH-supression and metabolitic response to the administration of supraphysiological doses of TH.

7. Blunted TSH response to T_3 with absence of TRβ gene mutation indicates nonTR-RTH.

The differential diagnosis between RTH and TSH-secreting pituitary adenoma is sometimes difficult, especially when in RTH a pituitary lesion is visualized by MRI. TSH-producing adenomas are rare – 450 cases have been described so far. Current studies report a frequency of 0,15 to 0,3 per mlllion (5,6). Usually such adenomas are macroadenomas at the time of diagnosis and might present with neurological signs and symptoms. The issue is complicated by the fact that pituitary incidentalomas are common and in some studies about 20% of the cases with RTH have focal lesions in the pituitary gland. Table 1 shows the main clinical and laboratory features that are useful for distinguishing between these two conditions.

Table1. Differential diagnosis between RTH and TSH-secreting pituitary tumor.

Clinical and laboratory features	TSH-secreting tumor	RTH
Neurological symptoms	+	-
Family history	-	+
MRI/CT-finding	+	-
Clinical manifestations	++	+/-
FT_4, FT_3	↑	↔
TSH /baseline/	↔ or slightly ↑	↑
α-subunits and α-subunits/ TSH ratio	↑↑	↔
Effects on peripheral tissues:		
SHBG	↑	↔
ferritin	↑	↔
cholesterol	↓	↔
creatine kinase	↓	↔
	Diagnostic function tests	
TRH-stimulating test	Unresponsive TSH or altered response	Preserved or enhanced TSH response
T3-suppression test Octreotide test	Unresponsive TSH Marked TSH suppression	Suppressed TSH Unresponsive or slightly suppressed TSH

Unawareness of the RTH leads to misdiagnosis and subsequent inappropriate tretament, which may aggravate the existing disorder and hamper treatment and follow-up. The great majority of patients with RTH adequately compensate the abnormal function of the mutant receptors through increased endogenous production of thyroid hormones, thus achieving an euthyroid state. The therapeutic approach to these patients is based on the principle *„Primum non nocere"*. Consequently, any attempts to reduce the hormonal levels should be avoided since this may lead to signs and symptoms of clinical hypothyroidism.

References

1. **Gurnell M, Halsallt DJ, Chatterjee VK.** What should be done when thyroid function tests do not make sense? *J Clin Endocrinol* 2011;74:673–8.

2. **Refetoff S, Dumitrescu A,** Reduced sensitivity to thyroid hormone: Defects of Transport, Metabolism and Action. In www.thyroidmanager.org, *Chapter* 16D, 07.2012

3. **Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S.** Autoimuunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3189-3193.

4. **Beck-Peccoz P, Persani L,** Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In www.thyroidmanager.org. *Chapter* 13b, 01.2013

5. **Rapana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirlä T.** Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 192-207. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4268-4275.

6. **Önestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J et al.** National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 626-635.

Address for correspondence:

Д-р Боян Нончев,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ "Св. Георги",
Ул. „Васил Априлов" №15А, Пловдив – 4000,
e-mail: nonchev_md@abv.bg

Dr Boyan Nonchev,

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy" University Hospital,
15A „Vassil Aprilov" Str., 4000 Plovdiv
e-mail: nonchev_md@abv.bg

Българско дружество по ендокринология
Bulgarian Society of Endocrinology

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Мария Обецова,
Главен редактор
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322 ,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board addres for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“,
University Hospital 2, Zdrave Str.,
1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (++359) 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се поместват на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

Материалите се изпращат на български език в електронен вид с шрифт Times New Roman, размер 12 на e-mail на главния редактор

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past of future scientific events (congresses, symposia, etc.) in all fields of clinical Endocrinology.
The reviews are published in Bulgarian language with an abstract both in Bulgarian and English. The original papers and case reports are published also in both languages. Some original research papers may be published in Bulgarian only, depending on the content and the decision of the authors and the editors. Papers of non-Bulgarian authors are published in English with full of partial translation into Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted initially in Bulgarian (for materials from abroad – in English) as MS Word.doc files, formatted in 12 pt. Times New Roman typeface. The manuscript is then checked for compliance with the edition‘s requirements and sent to the reviewers. If accepted for publication after the review, the authors are

(за чуждестранните материали – на английски език). След рецензиране и приемане за печат в срок до 3 седмици окончателният вариант се предоставя с превод на английски език (с изключение на обзорите) на e-mail на главния редактор с придружително писмо на адреса на редакцията, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за участие и декларират, че материалът не е отпечатван в други научни списания, освен като резюме на съобщение, изнесено на научен форум.

Обемът на представените материали не трябва да превишава 10 стандартни (по 1800 знака) страници за оригиналните статии, 14 страници за обзорните статии, 4 страници за казусите, 2 страници за информация относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите, месторабота, научна организация. При повече авторски звена с арабска цифра се маркират кореспондиращите им автори.

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст. При статии от чужди автори българският текст следва английския.

в) адрес за кореспонденция – съдържа данните на автора за кореспонденция на български и английски език – име, месторабота, пощенски и електронен адрес.

Резюме

Резюмето се представя на отделна страница в обем до 250 думи. То трябва да бъде структурирано както следва: цел, материали и методи, резултати и заключения. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се до 5 ключови думи.

Основен текст

Оригиналните статии трябва да са структурирани както следва: въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и/или изводи. В текста се допускат само официално приети международни съкращения, останалите трябва да бъдат

required to submit within 3 weeks the corrected version together with the English language translation (not applicable for review articles). A cover letter, signed by all authors is mailed to the editors, stating any conflicts of interest and that the manuscript in full or any part of it has not been published elsewhere or simultaneously submitted for publication, except as an abstract of congress participation.

The size of each paper should not exceed 10 standard pages (1800 characters) for original research articles, 14 pages for reviews, 4 pages for case reports, 2 pages for short communications, discussions or scientific events announcements or comments and 1 page on medical book reviews. The manuscripts should be structured as follows:

Title page

a. Title, names of the authors (family name followed by given name), affiliation. If more than one affiliation, they should be designated by Arabic numbers in Bulgarian and English languages.

b. A short title up to 8 words should be provided

c. Address of the corresponding author in Bulgarian and English language – name, postal address (business of home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

The abstract should occupy the next page of the manuscript and not exceed 250 words. The abstracts of original research papers should be clearly structured with Aim; Materials and methods; Results; Conclusions. Abstracts of review papers may not follow that structure. Up to five key words should be written after the abstract.

Main text

Original papers should be structured as follows: Introduction; Aim; Materials and methods; Results; Discussion; Conclusions. Any abbreviation that is not commonly accepted should be written in full followed by the abbreviation in parentheses at first mention in the text. The International System of Units (SI) should be used for all measurement units. Citations in the text are designated by their bibliography sequential numbers in parentheses.

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding

пояснени в текста при първата им поява. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста се отбелязват само с номерата им в книгописа, оградени с малки скоби.

Таблици и илюстрации

Всяка таблица се предоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (http: //www. ncbi. nlm.nih. gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

it. All illustrations should be submitted as separate files. Diagrams and graphs should be prepared in .XLS (MS Excel), PPT (MS PowerPoint), EPS (encapsulated postscript) file formats that permit further processing. Bitmap images (photographs etc.) should be submitted in JPEG format and resolution 300 dpi. The figure captions are added to the main article document after the tables. All tables and figures are numbered sequentially and should be referred to in the text. If illustrations from other sources are used, the latter should be accompanied by the relevant permission for reproduction with a reference in the figure caption.

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 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (http:// www.ncbi. nlm. nih.gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abreviated in conformity with the latest edition of Index Medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page. Chapters of books are cited in the same way, the full name off the chapter first, followed by „In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and last pages of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

1. **McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.** Cell Mediated or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074.

If the original cited paper is in Bulgarian:

2. **Christov Vl, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M et al.** A consensus of the Bulgaran Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. Nauka Endocrinologia. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian)

номериране на страниците в тома), пълни начална и крайна страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват имената на редакторите, пълното заглавие на книгата, издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница. Източниците на кирилица следва да бъдат представени и с оригиналния им превод на английски или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод на заглавието и резюме на английски) и със забележка в скоби (in Bulgarian). Книгописът на оргиналните статии се отпечатва след английския текст.

Примери:

Статия от списание:

1. **McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.** Cell Mediated or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074.

2. **Christov Vl, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M et al.** A consensus of the Bulgaran Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. Nauka Endocrinologia. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian) (Христов Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Орбецова М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром" за поведение при метаболитен синдром. *Наука Ендокринология 2010*; 2: 53-70).

Глава (раздел) от книга:

1. **Delange, F.** Endemic Cretenism. In: Braveman L, Utiger R, editors. The Thyroid. 9-th ed. *Philadelphia: Lippincott Co*; 1991. p. 942-955.

Материалите трябва да са написани на правилен български, респективно английски език при спазване на съвременните правила за правопис и пунктуация. Препоръчително е авторите да консултират английския текст с филолог или англоговорящ. Редакцията може да насочи към квалифицирани преводачи за превод или редактиране на материалите на английски език срещу заплащане. Материали, които не отговарят на изискванията на списанието, се връщат на авторите за корекции преди да бъдат предадени за рецензиране.

(Христов Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Орбецова М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром" за поведение при метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

References to a book chapter:

1. Delange, F. Endemic Cretenism. In: Braveman L, Utiger R, editors. The Thyroid. 9-th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p. 942-955.

The manuscripts should be prepared in good contemporary language with correct spelling, grammar and punctuation. Non-native English authors are advised to consult the text with a native speaker or a philologist. On demand, the editors might recommend paid qualified translators for text translation or language proof-reading. Manuscripts that do not comply with the requirements of the journal will be returned to the authors for corrections before being forwarded to the reviewers.

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev", University Hospital,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 2-895 6001; Fax 02-987 4145;
Mobile (++359) 887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев",
ул. „Здраве" №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

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 Scientiic and Technical Information,** *Ottava*
- **ВИНИТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ,** *Москва*
- **ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА,** *Киев*

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/ The journal „Endocrinologia“ is indexed by:
- **SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases *(since 2001)***
- **EMBASE**
- **Bulgarian Citation Index *(since 1996)***

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“, ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; 0887771322 Проф. Орбецова; email: morbetzova@abv.bg,
М. Славчева – технически секретар, mobile 0889 295884; email: mora4a2@abv.bg

Address Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ University Hospital, 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobile (+359) 0887771322 Prof. Maria Orbetzova; email: morbetzova@abv.bg, Tehnical Secretary – M. Slavcheva (mobile 0889 295884), email: mora4a2@abv.bg