



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Њї єñáí èàòì ñà èí ääéñèðà îò/The journal is indexed by:

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

Њї єñáí èà

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIV, книжка 1, 2009

Съдържание

ПРЕПОРЪКИ, КОНСЕНСУСИ

Владимир Христов

Повлияване на хипергликемията при захарен диабет тип 2 – актуализирано консенсусно становище на Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изучаване на диабета 4

Цветалина Танкова

Препоръки на Европейската асоциация за изучаване на диабета и на Европейското сдружение по кардиология за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания (2007) 13

Мария Орбецова

Хирзутизъм – препоръки за диагноза, оценка и лечение 22

Михаил Боянов

Диагностика на остеопорозата и комплексна оценка на фрактурния риск 30

Анна-Мария Борисова

Европейско Ръководство за диагностика и лечение на остеопорозата при постменопаузални жени (IOF/NOF 2008) – лечение на остеопорозата 37

Б. Лозанов

Консенсус на Европейската група за тиреоасоциирана орбитопатия относно лечението на Т А О 49

Анна-Мария Борисова

Препоръки на Европейското сдружение по ендокринология „Грижи за тиреоидната дисфункция през бремеността и постпартално“ - Скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременост 56

Р. Ковачева

Тиреоидни възли и рак по време на бременност 62

Анна-Мария Борисова

„Грижи за тиреоидната дисфункция през бремеността и постпартално“ – хипотиреоидизъм и бременост 67

К. Христов

Субклинична тиреоидна дисфункция и сърдечно-съдов риск 74

Указания за авторите 81

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

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

• Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
• ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва

ISSN 1310-8131

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XIV, number 1, 2009

Contents

GUIDELINES, CONSENSUS

Vladimir Hristov

Relationship Between Common Carotid Artery Intima-media Thickness and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus 4

Tsvetalina Tankova

Guidelines of European Association for the Study of Diabetes and European Society of Cardiology on Diabetes and Cardiovascular Diseases (2007) 13

Maria Orbetzova

Hirsutism – Recommendations for Diagnosis, Evaluation and Treatment 22

M. Boyanov

The Diagnosis of Osteoporosis and the Fracture Risk Assessment 30

Anna-Maria Borissova

European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women'2008 – Treatment of Osteoporosis 37

B. Lozanov

Consensus of the European Group on Graves' Orbitopathy on the Management of GO 49

Anna-Maria Borissova

Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Screening for Thyroid Dysfunction During Pregnancy 56

R. Kovatcheva

Thyroid nodules and cancer during pregnancy 62

Anna-Maria Borissova

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Hypothyroidism and pregnancy 67

K. Hristozov

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Hypothyroidism and Pregnancy 74

Instructions to Authors 81

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

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

Повлияване на хипергликемията при захарен диабет тип 2 – актуализирано консенсусно становище на Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изучаване на диабета

Владимир Христов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“

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

Резюме

Разпространението на диабет тип 2 придобива епидемични размери. Късните последици на заболяването водят до инвалидизация и огромни разходи. От друга страна голяма част от усложненията могат да бъдат редуцирани с терапевтични интервенции, гарантиращи стриктен гликемичен контрол. Независимо от широкия избор на медикаменти и терапевтични комбинации, оптималният контрол на диабета все още е трудно постижим. Актуализираното ръководство с представените терапевтични алгоритми акцентира на следните важни елементи:

Abstract

Type 2 diabetes is epidemic. Its long-term consequences translate into enormous human suffering and economic costs. On the other side much of the morbidity associated with long-term microvascular and neuropathic complications can be substantially reduced by interventions that achieve glucose levels close to the nondiabetic range. Although new classes of medications and numerous combinations have been demonstrated to lower glycemia, current-day management has failed to achieve and maintain the glycemic levels most likely to provide optimal health-care status for people with diabetes. The guidelines and treatment algorithm presented here emphasize the following:

- Достигане и поддържане на близка до нормата гликемия ($HbA_{1c} < 7\%$)

- Първоначална терапия с промяна в начина на живот (диета и физическа активност) и метформин

- Навременно добавяне на медикаменти и преход към нов лечебен режим, ако прицелните нива на контрол не са достигнати и поддържани

- Ранно включване на инсулиново лечение при пациенти, които не реализират препоръчвания гликемичен контрол.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: type 2 diabetes, hyperglycemia, algorithm, treatment

- Achievement and maintenance of near normoglycemia ($HbA_{1c} < 7\%$)

- Initial therapy with lifestyle interventions and metformin

- Rapid addition of medications and transition to new regimens when target glycemic goals are not achieved or sustained

- Early addition of insulin therapy in patients who do not meet target goals

KEY WORDS: диабет тип 2, консенсус, хипергликемия, алгоритъм, лечение

2008 година е особено плодотворна в сферата на захарния диабет тип 2 с излизането наяве на резултатите от три проучвания: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Diseases), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Заедно с информацията, свързана с безопасността на глитазоните и появата на нови класове медикаменти (инкретини и GLP1 аналози), тези резултати дадоха възможност на Американската Диабетна Асоциация и Европейската Асоциация за Изучаване на Диабета да актуализира алгоритъма от 2008 година за повлияване на захарния диабет тип 2.

Целева гликемия при лечението на захарен диабет тип 2

Един от основните принципи на контрола на захарния диабет тип 2 е постигане и поддържане на кръвно-захарни нива, възможно най-близки до референтните граници при недиабетици. Доказана е силна корелация между средния HbA_{1c} във времето и

развитието и прогресирането на ретинални и бъбречни микроваскуларни усложнения. Засиленият гликемичен контрол не показва значима полза по отношение на сърдечносъдовите последици и смъртността в скорошни проучвания като UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), вероятно поради късия период на проследяване. Консенсусното становище дефинира целевата гликемия при диабет тип 2 като ниво на HbA_{1c} под 7%. В групите с интензивен контрол на кръвната захар в ADVANCE и VADT е постигнат среден HbA_{1c} 6,5% без да има повишение на смъртността; в ADVANCE, където е използвана стратегия, базирана на Diamicon 30 MR, това става без повишение на телното и с по-ниска честота на хипогликемиите отколкото в стандартната група на UKPDS. Препоръчаната целева гликемия трябва да се обсъжда при всеки пациент в зависимост от очакваната му продължителност на живота, риска от хипогликемия и съпътстващите сърдечносъдови заболявания.

Избор на мерки за понижаване на кръвната захар

Медикаментите за понижаване на кръвната захар и техните комбинации са оценени и сравнени на базата на способността им да намаляват и поддържат нивата на HbA_{1c}, тяхната сигурност, странични ефекти и лесна употреба.

В I ниво на новия алгоритъм, метформинът и сулфанилурейните медикаменти показват сходно очаквано намаление на HbA_{1c} от 1% до 2%, със специфичните си предимства, свързани с неутралност по отношение на теглото и бърз ефект съответно. Инсулинът е свързан с 1,5% до 3,5% очаквано намаление на HbA_{1c}, но при него са необходими 1-4 инжекции и мониториране на кръвната захар, освен това приложението му е съпътствано с повишаване на теглото и по-чести хипогликемии.

Във II ниво очакваното намаление на HbA_{1c} е по-малко. Глитазоните са свързани със задръжка на течности, сърдечна недостатъчност, костни фрактури и потенциално повишена честота на миокарден инфаркт (розиглитазон), докато GLP-1 агонистите имат често гастроинтестинални странични ефекти и тяхната безопасност при продължително прилагане предстои да бъде изяснявана.

Освен стъпки 1 и 2, други терапии включват α-глюкозидазни инхибитори, глиниди, прамлинтид и DPP-4 инхибитори.

Алгоритми за медикаментозна терапия при захарен диабет тип 2

I ниво Добре утвърдени терпевтични мерки. Тези интервенции представляват най-добре проучените, най-ефективните и икономически най-изгодните терапевтични стратегии за достигане на целевите гликемични стойности. I ниво от алгоритъма е предпочитаната схема за лечение при повечето пациенти с диабет тип 2.

Стъпка 1: Препоръчаното лечение при поставяне на диагнозата включва проме-

ни в стила на живот и метформин. Като се имат предвид многократно демонстрираните краткосрочни и дългосрочни положителни ефекти на редуцирането на телесното тегло и повишената физическа активност, както и икономическата ефективност на промените в начина на живот когато те са успешни, консенсусът препоръчва те да бъдат първа стъпка при лечението на новооткрит диабет тип 2. Въпреки това, обаче, при повечето пациенти с диабет тип 2 промяната в начина на живот не е достатъчна за достигането и поддържането на гликемичните целеви стойности поради невъзможност за редукция на телесното тегло, повторно наддаване на тегло, прогресиране на заболяването, или комбинация от различни други фактори.

Ето защо консенсусът препоръчва терапията метформин да бъде въведена непосредствено с промяната в стила на живот веднага след диагнозата. Метформинът е препоръчителната начална медикаментозна терапия при отсъствие на специфични противопоказания заради ефекта му върху гликемията, липсата на наддаване на тегло и хипогликемии, относително малкото странични ефекти, добра поносимост и сравнително ниската цена.

Титриране на Метформин:

1. Започва се с ниска доза Метформин (500мг), приет веднъж или два пъти дневно по време на храненене (закуска или вечеря) или 850 мг веднъж дневно

2. След 5-7 дена, ако не се наблюдават гастро-интестинални странични ефекти, дозата се повишава до 850 мг, или два пъти дневно по 500 мг (медикаментът се приема преди закуска и/или вечеря)

3. Ако се появят гастро-интестинални странични ефекти в хода на повишаването на дозата, тя се връща към предходната по-ниска доза и се опитва повишаване на по-късен етап.

4. Максимално ефективната доза може да бъде до 1 000 мг два пъти дневно, но често е едва 850 мг два пъти дневно. Мал-

Интервенция	Очаквано намаление на HbA _{1c}	Предимства	Недостатъци
I ниво – добре утвърдени терапевтични мерки			
Стъпка 1 – начална терапия			
Промяна в начина на живот	1,0 – 2,0	Много предимства	Недостатъчен ефект при повечето пациенти в рамките на първата година
Метформин	1,0 – 2,0	Неутралност по отношение на теглото	Гастро-интестинални странични ефекти, контраиндициран при ХБН
Стъпка 2 – допълнително включване на инсулин			
	1,5 – 3,5	Няма лимит на дозата, бърз ефект, подобрен липиден профил	Една до четири инжекции дневно, мониторинг, наддаване на тегло, хипогликемия, висока цена на аналозите
Сулфанилурейни препарати	1,0 – 2,0	Бърз ефект	Наддаване на тегло, хипогликемия, особено при приложение на глибенкламид или хлорпропамид)
II ниво – по-малко утвърдени терапии			
ТиазOLIDИДИНИ	0,5 – 1,4	Подобрен липиден профил	Задръжка на течности, наддаване на тегло, костни фрактури
GLP-1 агонисти	0,5 – 1,0	Загуба на тегло	Две инжекции дневно, често гастро-интестинални странични ефекти, не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена
α-ГЛЮКОЗИДАЗЕН ИНХИБИТОР	0,5 – 0,8	Неутрален по отношение на телесното тегло	Често гастро-интестинални странични ефекти, трикратно дозирание
Глиниди	0,5 – 1,5	Бърз ефект	Наддаване на тегло, трикратно дозирание, хипогликемии, висока цена
Прамлинитид	0,5 – 1,0	Загуба на тегло	Три инжекции дневно, често гастро-интестинални странични ефекти, не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена
DPP-4 инхибитори	0,5 – 0,8	Неутрални по отношение на теглото	Не е уточнена дългосрочната сигурност, висока цена

Очаквано понижение на HbA_{1c} при различните терапевтични подходи

Медикаментозна терапия	HbA _{1c} ↓ %
Монотерапия	
СУП	0,9 - 2,5
Бигваниди (метформин)	1,1 - 3,0
Тиазолидиндиони	1,5 - 1,6
α-глюкозидазни инхибитори	0,6 - 1,3
Дипептидил-пептидаза 4 инхибитори (ситаглиптин)	0,8
Неинсулинова парентерална терапия	
Прамлинтид (амилинов аналог)	0,43 - 0,56
Екзенатид (инкретинов миметик)	0,8 - 0,9
Комбинирана терапия	
СУП + метформин	1,7
СУП + розиглитазон	1,4
СУП + пиоглитазон	1,2
СУП + акарбоза	1,3
Репаглинид + метформин	1,4
Пиоглитазон + метформин	0,7
Розиглитазон + метформин	0,8
Дипептидил-пептидаза 4 инхибитори + метформин	0,7
Дипептидил-пептидаза 4 инхибитори + пиоглитазон	0,7

ко по-голяма ефективност е наблюдавана при дози до 2 500 мг/дневно. Гастро-интестиналните странични ефекти могат да ограничат максимално прилаганата доза

5. Като се има предвид цената, генеричният метформин е първо средство на избор. В някои страни се предлагат и по-дълго действащи препарати, които могат да бъдат прилагани веднъж дневно

Стъпка 2: Когато целевото ниво на HbA_{1c} не може да бъде достигнато или поддържано с терапията на първи избор или ако има противопоказания за приложението на

метформин, както и ако има непоносимост към него, бързо трябва да бъдат добавени други медикаменти (в рамките на 2-3 месеца след началото). Тези медикаменти включват или базален инсулин, или сулфанилурейни медикаменти (глибенкламидът не се препоръчва поради риск от хипогликемия). Изходните нива на HbA_{1c} са определящи за това кой медикамент следва да бъде добавен към съществуващата вече терапия, като при пациенти със стойности над 8,5% трябва да се даде предимство на по-ефективните средства по отношение намаление на хипергликемията, какъвто

е инсулинът. Инсулиноterapiaта може да стратира с приложение на базален (инетр-медииерен или дълго-действащ) инсулин.

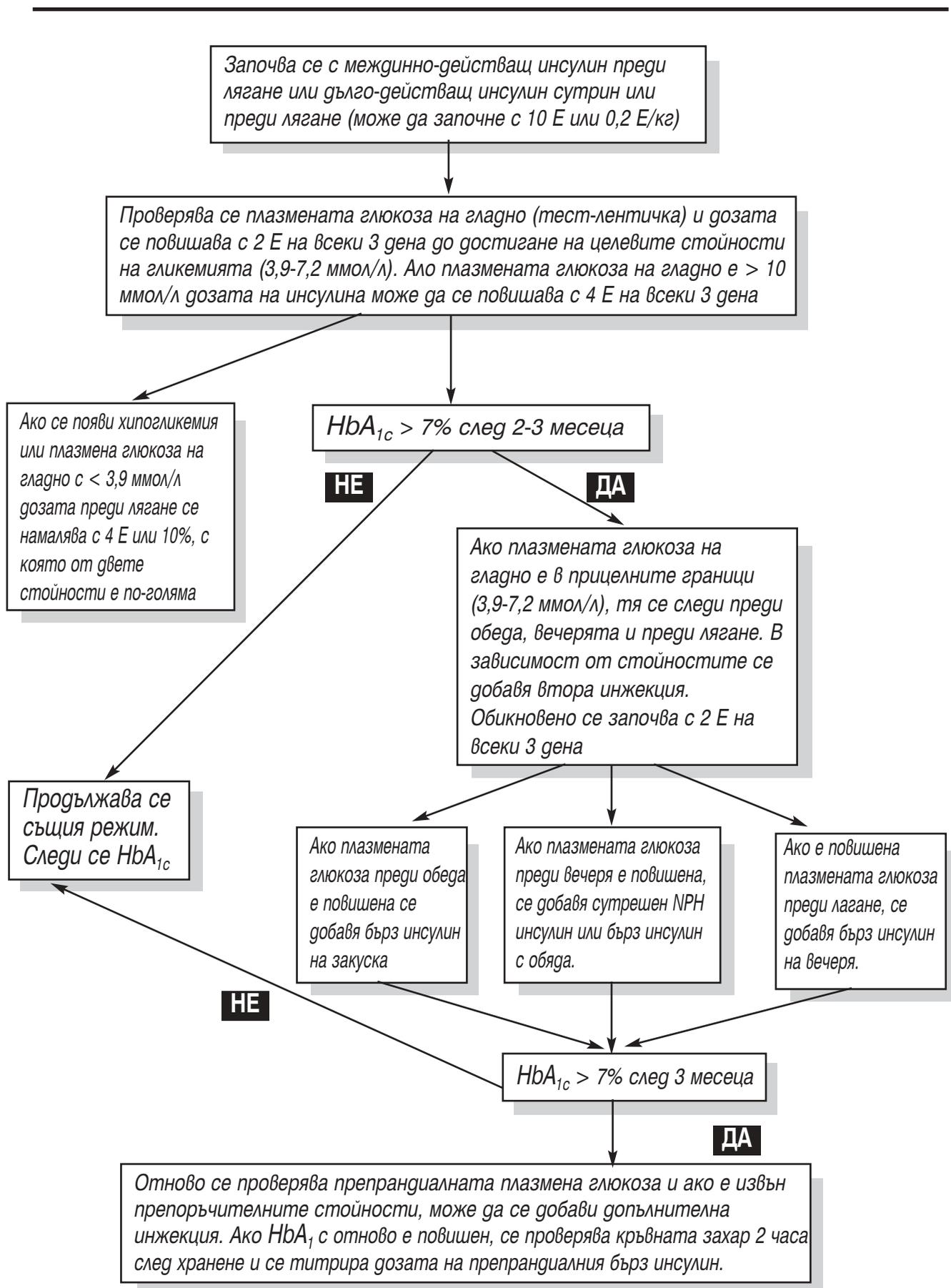
Стъпка 3: включва допълнителни мерки чрез включване или интензифициране на инсулиновата терапия. Ако промените в начина на живот, метформинът, сулфанилурейните препарати или базалният инсулин не могат да доведат до достигане на целеви стойности на гликемията, следващата стъпка трябва да бъде започване или интензифициране на инсулиновата терапия. Интензифицирането на инсулиновия режим обикновено се състои в поставяне на допълнителни инжекции, които могат да съдържат кратко- или бързо-действащ инсулин, прилаган преди основните хранения за да намалят постпрандиалното покачване на плазмената глюкоза. Въпреки че в тези случаи вместо инсулин може да се обсъди добавяне на терти перорален медикамент, особено при пациенти с HbA_{1c} близък до целевите стойности ($<8,0\%$), този подход обикновено не се предпочита, тъй като не е по-ефективен по отношение намаление на хипергликемията, нито пък е икономически по-изгоден от започване на интензифициран инсулинов режим.

II ниво То се състои от по-малко утвърдени терапии, които могат да бъдат взети под внимание при определени клинични ситуации, като например при пациенти с рискови професии, които правят хипогликемиите крайно нежелателни. При такива пациенти може да се обсъжда добавянето или на екзенатид (при пациенти, нуждаещи се от рдукция на тегло с нива на HbA_{1c} близки до целевите $<8,0\%$), или на пиоглитазон (розиглитазонът не се препоръчва). Въпреки че данните по отношение на сърдечно-съдовия риск при употребата на розиглитазон или предимствата по отношение на сърдечно-съдовите заболявания при пиоглитазона, се препоръчва внимателно прилагане и на двата тиазолидиндиона, тъй като те се свързват с повишен риск от

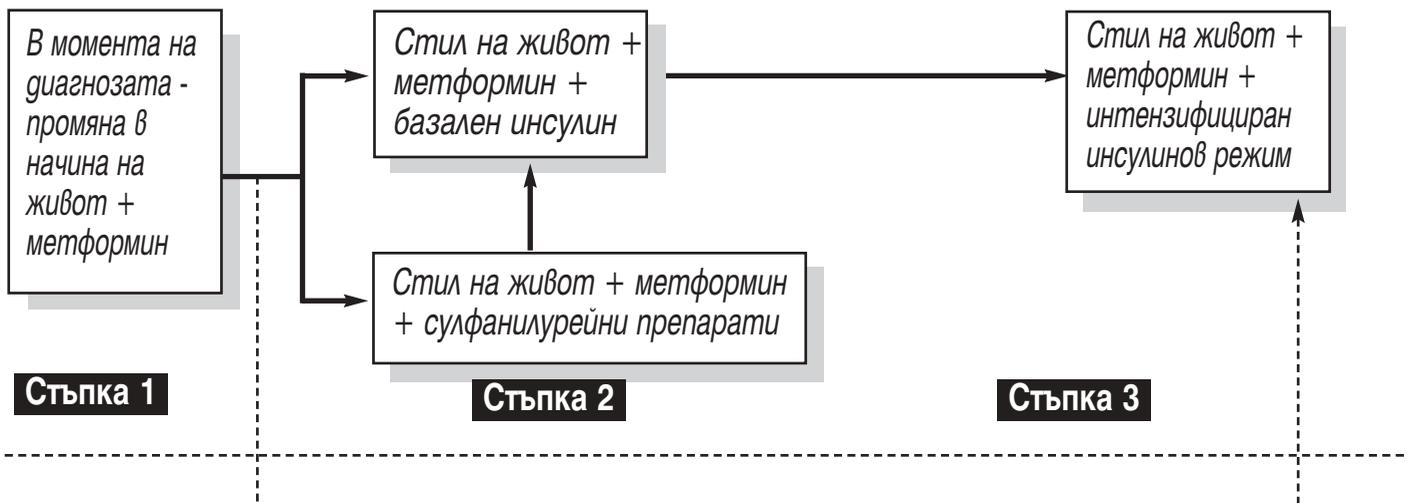
задръжка на течности и застойна сърдечна недостатъчност, както и повишена честота на фрактури при жени, а вероятно и при мъжете. Ето защо членовете на експертната комисия съветват розиглитазонът да не се употребява. Първият DPP-4 инхибитор, ситаглиптин, е одобрен за употреба от FDA (Food and Drug Administration) като монотерапия или в комбинация с метформин или тиазолидиндиони. В клинични проучвания, които се провеждат в момента, DPP-4 инхибиторите понижават HbA_{1c} с $0,6\% - 0,9\%$, неутрални са по отношение на телесното тегло и имат сравнително добра поносимост. Те не причиняват хипогликемия ако се използват като монотерапия.

Ако тези мерки нямат ефект при намаляването на HbA_{1c} или има непоносимост към тях, трябва да се обсъди добавянето на сулфанилурейни медикаменти или базален инсулин.

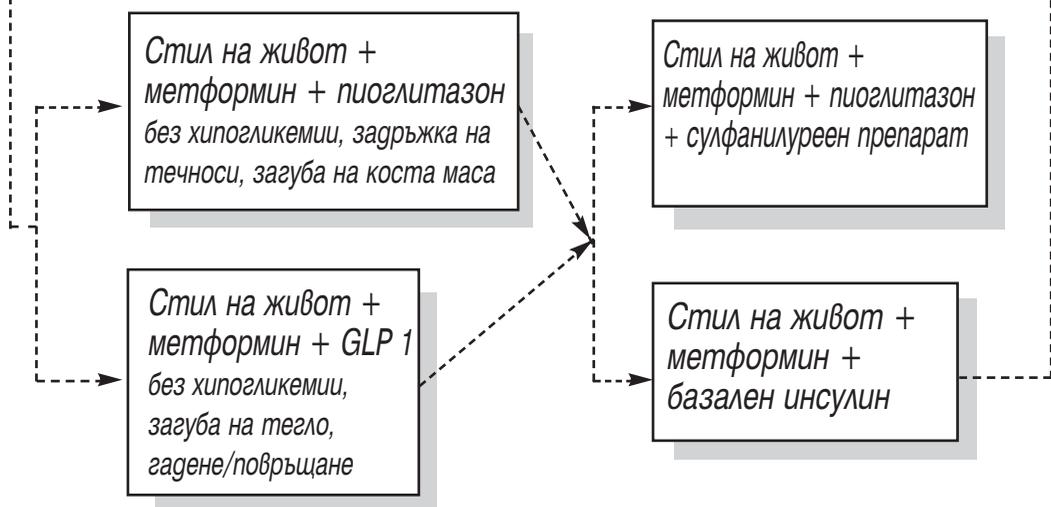
Алгоритъмът за започване и титриране на медикаментозната терапия на захарния диабет взема под внимание характеристиките на всяка една интервенция поотделно, синергичните взаимодействия помежду им, като и цената им. Целта е достигане и подържане на $HbA_{1c} <7,0\%$, както и бърза промяна на стратегията, доколкото позволява титрирането на медикаментите, когато целевите стойности за гликемичен контрол не могат да бъдат достигнати. Все повече доказателствени данни показват, че агресивното понижаване на гликемията, особено с помощта на инсулинова терапия, при пациенти с новодиагностициран диабет може да доведе до продължителни ремисии, т.е. нормогликемия без необходимост от приложение на хипогликемизиращи медикаменти.



Ниво I : Добре утвърдени препарати



Ниво II : По-малко утвърдени препарати



При повечето пациенти с времето се налага приложение на повече от един медикамент. Подборът на индивидуален терапевтичен режим трябва да се прави на базата на глюкозопонижаващата способност и останалите характеристики на всеки един медикамент, посочени по-горе. Независимо от това, когато се добавя втори антихипергликемичен медикамент, трябва да се имат предвид синергичните

ефекти на определени медикаментозни комбинации, както и други възможни лекарствени взаимодействия. Най-общо, медикаментите, които имат различен механизъм на действие, показват най-голям синергизъм. Комбинацията на инсулин с метформин е особено ефективна при понижаване на хипергликемията като едновременно с това ограничава наддаването на тегло.

В заключение, много от неблагоприятните фактори, свързани с микроваскуларните и невропатните усложнения на диабет тип 2, могат да бъдат редуцирани чрез лечебни мерки, насочени към постигане на кръвно-захарен контрол, близък до референтните граници при недиабетици. Изборът на оптимална стратегия и медикамент е задължителен за постигане на възможно най-добро отношение полза/риск при такива високо-рискови пациенти.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*, volume 31, Number 12, Dec. 2008
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008 (Position Statement) *Diabetes Care* 31 (Suppl.1), S12-S54, 2008
3. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 716-730, 1999

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Владимир Христов
Клиника по ендокринология, УМБАЛ
„Александровска“
ул. Г. Софийски 1, София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Vladimir Hristov
Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovska, 1, G. Sofiiski str., Sofia 1431

Препоръки на Европейската асоциация за изучаване на диабета и на Европейското дружество по кардиология за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания (2007)

Цветалина Танкова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

Guidelines of European Association for the Study of Diabetes and European Society of Cardiology on Diabetes and Cardiovascular Diseases (2007)

Tsvetalina Tankova

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

Резюме

През 2007г. са публикувани препоръки на Европейската асоциация за изучаване на диабета и на Европейското дружество по кардиология за поведение при захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Те са създадени с цел подобряване на качеството на клиничната практика и грижите за пациентите в Европа. Захарният диабет често се съчетава със сърдечно-съдови заболявания. Той е определен като еквивалент на коронарна болест на сърцето (КБС); от друга страна, много пациенти с КБС са с диабет или предиабет. Поведението при пациенти с диабет без известна КБС включва провеждане на ЕКГ, ехокардиография и стрес-тест, и ако се установят отклонения е необходима консултация с кардиолог и инвазивна или неинвазивна терапия на КБС. При наличие на КБС без извес-

Abstract

Guidelines on diabetes and cardiovascular diseases were published in 2007 by the European Association for the Study of Diabetes and the European Society of Cardiology aiming to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Diabetes and cardiovascular diseases often appear together. Diabetes mellitus has been rated as an equivalent of coronary artery disease (CAD); and conversely, many patients with established CAD suffer from diabetes or prediabetes. The algorithm for patients with diabetes and unknown CAD includes ECG, echocardiography, exercise test, and if abnormal, cardiology consultation and non-invasive or invasive ischaemia treatment are recommended. In patients with CAD and unknown diabetes, OGTT, blood lipids and HbA_{1c} are performed, and if newly detected diabetes is found – endocrinology consultation is recommended.

мен диабет е необходимо провеждане на ОГТТ, изследване на липиден профил, HbA_{1c} и при диагностициране на захарен диабет - консултация с ендокринолог. При пациенти със захарен диабет и КБС се препоръчват следните цели на терапевтичния подход: артериално налягане < 130/80 mmHg, при бъбречно увреждане или протеинурия > 1g/24ч - < 125/75 mmHg; HbA_{1c} ≤ 6,5%, плазмена глюкоза на гладно < 6,0 mmol/l, постпрандиална плазмена глюкоза при захарен диабет тип 1 7,5-9,0 mmol/l и при захарен диабет тип 2 < 7,5 mmol/l; общ холестерол < 4,5 mmol/l; LDL холестерол ≤ 1,8 mmol/l, HDL холестерол > 1,0 mmol/l (мъже) и > 1,2 mmol/l (жени), триглицериди > 1,7 mmol/l, общ холестерол/HDL холестерол < 3. В препоръките има съвети относно промяна в начина на живот - задължително спиране на тютюнопушенето, редовна физическа активност над 30-45 минути дневно; контрол на телесното тегло с поддържане на индекс на телесна маса (ИТМ) < 25 kg/m², редуциране на теглото с 10%, в случай че е наднормено; поддържане на обикалка на талия < 94см (мъже) и < 80см (жени); здравословен хранителен режим - прием на сол < 6g дневно; прием на фибри > 30g дневно; избягване на течни моно- и дизахариди; прием на мазнини ≤ 30-35% от внасяните с храната калории, като наситени мазнини < 10%, транс-мазнини < 2%, полиненаситени n-6 - 4-8%, полиненаситени n-3 - като 2g дневно линоленова киселина и 200mg дневно много дълго-верижни мастни киселини. Включени са препоръки за поведение при дислипидемия, артериална хипертония, КБС, сърдечна недостатъчност, аритмия, периферна и мозъчно-съдова болест при захарен диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, коронарна болест на сърцето, сърдечно-съдов риск, дислипидемия, артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт

The recommended treatment targets for patients with diabetes and CAD are as follows: blood pressure < 130/80 mmHg, in case of renal impairment or proteinuria > 1g/24h - < 125/75 mmHg; HbA_{1c} ≤ 6,5%, fasting glucose (venous plasma) < 6,0 mmol/l, postprandial plasma glucose in type 1 diabetes 7,5-9,0 mmol/l and in type 2 diabetes < 7,5 mmol/l; total cholesterol < 4,5 mmol/l; LDL cholesterol ≤ 1,8 mmol/l, HDL cholesterol > 1,0 mmol/l (men) and > 1,2 mmol/l (women), triglycerides > 1,7 mmol/l, total /HDL cholesterol < 3. There are life style counseling recommendations - obligatory smoking cessation, regular physical activity > 30-45 min/day, weight control, BMI < 25 kg/m², in case of overweight, weight reduction of 10%; waist circumference < 94cm (men) and < 80cm (women); dietary habits - salt intake < 6g/day, fiber intake > 30g/day; avoid liquid mono- and disaccharides, fat intake ≤ 30-35% of dietary energy, saturated fat < 10%, trans-fat < 2%, polyunsaturated n-6 - 4-8%, polyunsaturated n-3 - 2g/day of linolenic acid and 200mg/day of very long chain fatty acids. There are also recommendations for the management of dyslipidemia, arterial hypertension, CAD, heart failure, arrhythmias, peripheral and cerebrovascular disease in diabetes mellitus.

KEY WORDS: diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiovascular risk, dyslipidemia, arterial hypertension, heart failure, stroke

Захарният диабет често се съчетава със сърдечно-съдови заболявания. Той е определен за еквивалент на коронарна болест на сърцето (КБС); от друга страна, много пациенти с КБС са с диабет или пре-диабет. Ето защо е необходимо ендокринолозите и кардиолозите да обединят усилията си за подобряване на диагнозата и грижите за милионите пациенти, които имат едновременно диабет и сърдечно-съдови заболявания.

През 2007г. са публикувани препоръки на Европейската асоциация за изучаване на диабета и на Европейското дружество по кардиология за поведение при захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Те са създадени с цел подобряване на качеството на клиничната практика и грижите за пациентите в Европа.

Епидемиология на захарен диабет и сърдечно-съдов риск

Връзката между хипергликемията и сърдечно-съдовите заболявания трябва да се разглежда като континуум. Всяко повишение на HbA_{1c} с 1% значимо увеличава сърдечно-съдовия риск. Най-честата причина за смърт сред възрастното население с диабет в Европа е коронарната болест на сърцето, като рискът при диабет е два до три пъти по-висок спрямо хората без диабет. Съчетанието на диабет и КБС идентифицира пациентите с особено висок риск от коронарна смърт. Рискът от сърдечно-съдови заболявания при лица с установен захарен диабет е два до три пъти по-висок при мъже и три до пет пъти по-висок при жени в сравнение с хора без диабет. Причините за тази полова разлика не са напълно изяснени.

Постпрандиалното ниво на глюкозата осигурява по-добра информацията относно бъдещия риск от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с глюкозата на гладно. Повишеното ниво на постпрандиалната кръвна захар предсказва повишен сърдечно-съдов риск дори и при лица с нормални нива на глюкозата на гладно. Ето защо,

предиктор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност е постпрандиалната кръвна захар, а не кръвната захар на гладно. Рискът от мозъчно-съдова заболеваемост и смъртност също се увеличава от захарния диабет, но няма достатъчно информацията относно честотата на асимптоматичен диабет сред пациенти с мозъчен инсулт.

Алгоритъм на поведение при пациенти с коронарна болест на сърцето и захарен диабет

Поведението при пациенти с диабет без известна КБС включва провеждане на ЕКГ, ехокардиография и стрес-тест, и ако се установят отклонения, е необходима консултация с кардиолог и инвазивна или неинвазивна терапия на исхемията. При наличие на КБС без известен диабет се препоръчва провеждане на ОГТТ, изследване на липиден профил, HbA_{1c}, и при диагностициране на захарен диабет – консултация с ендокринолог.

В препоръките има съвети относно промяна в начина на живот – задължително спиране на тютюнопушенето; редовна физическа активност над 30-45 минути дневно; контрол на телесното тегло с поддържане на индекс на телесна маса (ИТМ) < 25 kg/m², редуциране на теглото с 10%, в случай че е наднормено; поддържане на обикалка на талия < 94см (мъже) и < 80см (жени). Включени са и основни препоръки за здравословен хранителен режим:

- прием на сол < 6g дневно
- прием на фибри > 30g дневно
- избягване на течни моно- и дизахариди
- прием на мазнини ≤ 30-35 % от внасяните с храната калории
- прием на наситени мазнини < 10%
- прием на транс-мазнини < 2%
- прием на полиненаситени n-6 – 4-8%
- прием на полиненаситени n-3 – по формата на 2g дневно линоленова киселина и 200mg дневно много дълго-верижни мастни киселини.

Цели на терапевтичния подход при пациенти със захарен диабет и коронарна болест на сърцето

При пациенти със захарен диабет и КБС се препоръчват следните цели на терапевтичния подход:

	Показател	Прицелно ниво
Артериално налягане	Систолно/диастолно	< 130/80 mmHg
	при бъбречно увреждане или протеинурия > 1g/24ч	<125/75 mmHg
Гликемичен контрол	HbA _{1c} (%)	≤ 6,5%
	Глюкоза (венозна плазма)	
	на гладно	< 6,0 mmol/l
	постпрандиална – захарен диабет тип 1	7,5 – 9,0 mmol/l
	постпрандиална – захарен диабет тип 2	< 7,5 mmol/l
Липиден профил	Общ холестерол	< 4,5 mmol/l
	LDL холестерол	≤ 1,8 mmol/l
	HDL холестерол мъже	> 1,0 mmol/l
	HDL холестерол жени	> 1,2 mmol/l
	Триглицериди	< 1,7 mmol/l
	Общ/HDL холестерол	< 3

Терапевтичен подход за намаляване на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет

Нефармакологичен подход

Нефармакологичният подход, включващ промяна в начина на живот (спиране на тютюнопушенето, физическа активност, здравословен хранителен режим) е от значение за подобряване на гликемичния контрол, особено в ранните стадии на развитие на захарния диабет. Промяната в начина на живот осигурява снижение на HbA_{1c} от порядъка на 1,0-1,5%, което е аналогично на наблюдаваното след приложение на перорални антидиабетни средства.

Има достатъчно доказателства, че структурираното обучение на пациентите подобрява метаболитния контрол и контрола на артериалното налягане.

Гликемичен контрол

Терапевтичният подход трябва да е насочен към постигане и поддържане на HbA_{1c} близък до нормалните стойности, което води до снижение на микроваскуларните усложнения и диабетната невропатия при захарен диабет тип 1 и тип 2. Установено е, че снижението на HbA_{1c} с 1% води до намаляване на риска от микроваскуларни усложнения с 25%. Уврежданията на бъбреците и очите при диабет налагат

адекватен контрол на артериалното налягане с приложение на АСЕ-инхибитори и/или ангиотензин-рецепторни блокери. Връзката между макроваскуларните усложнения и хипергликемията не е напълно изяснена.

При захарен диабет тип 1 златният стандарт е лечение с инсулин, съчетан с адекватен хранителен режим и самоконтрол на кръвната захар.

При захарен диабет тип 2 се прилагат перорални средства, като обичайно с умерена доза се осигуряват около 80% от глюкозо-понижаващия ефект, което снижава до минимум потенциалните странични ефекти. Когато с перорални средства в съответни дози и комбинации не се постига задоволителен гликемичен контрол, за подобряване на ефективността и снижаване на страничните ефекти се препоръчва комбинирана терапия, включително и с инсулин.

Препоръчвана стратегия за избор на глюкозо-понижаващи средства съобразно глюко-метаболитната ситуация:

Дислипидемия

Дислипидемията персистира често при пациенти със захарен диабет, въпреки провежданата хипогликемизираща терапия, което налага специфичен подход с промяна в начина на живот и медикаменти. Най-често при захарен диабет тип 2 се наблюдава умерена хипертриглицеридемия, нисък HDL холестерол и нарушена постпрандиална липидемия. Нивата на общия и LDL холестерол са сходни с тези при хора без диабет, но LDL частиците са малки и плътни, което е свързано с повишена атерогенност. Повишеният LDL холестерол и ниският HDL холестерол са важни рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания при хора със захарен диабет. Статините са първо средство на избор за снижаване

Глюко-метаболитна ситуация	Медикамент
Постпрандиална хипергликемия	алфа-глюкозидазни инхибитори, СУП с кратко действие, глиниди, бързо-действащ инсулин или аналог
Хипергликемия на гладно	бигваниди, СУП с дълго действие, тиазолидиндиони, дългодействащ инсулин или аналог
Инсулинова резистентност	бигваниди, тиазолидиндиони, алфа-глюкозидазни инхибитори
Инсулинов дефицит	СУП, глиниди, инсулин

Средна ефективност на фармакологичната терапия при пациенти със захарен диабет тип 2

Фармакологично средство	Средно снижение на изходния HbA _{1c} (%)
Алфа-глюкозидазни инхибитори	0,5-1,0
Бигваниди	1,0-1,5
Глиниди	0,5-1,5
Тиазолидиндиони	1,0-1,5
Инсулин	1,0-2,0
Сулфонилурейни препарати	1,0-1,5

на LDL холестерола при захарен диабет. Статините, независимо дали се прилагат за първична или вторична профилактика, са еднакво ефективни по отношение снижаване на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с и без захарен диабет. При пациенти със захарен диабет и сърдечно-съдово заболяване трябва да се включи лечение със статин, независимо от нивото на LDL холестерола, като целта на лечението трябва да е постигане на LDL холестерол < 1,8-2,0 mmol/l. Терапия със статин трябва да се има предвид при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 без сърдечно-съдово заболяване, ако общият холестерол е > 3,5 mmol/l, като целта на лечението трябва да е снижение на LDL холестерола с 30-40%. При всички пациенти със захарен диабет тип 1, на възраст над 40 години, трябва да се включи лечение със статин с оглед на високия дългосрочен риск от сърдечно-съдово заболяване. При пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, на възраст 18-39 години, статин трябва да се включи при наличие на други сърдечно-съдови рискови фактори – напр. нефропатия, лош гликемичен контрол, ретинопатия, хипертония, хиперхолестеролемия, елементи на метаболитен синдром, фамилен анамнез за преждевременна съдова болест. При пациенти със захарен диабет и ниво на триглицериди > 2,0 mmol/l след като са постигнати прицелните нива на LDL холестерол с приложение на статин, трябва да се увеличи дозата на статина или да се приложи комбинирана терапия с фибрат, никотинова киселина или езетимиб.

Артериална хипертония

Пациентите със захарен диабет и артериална хипертония са с особено повишен сърдечно-съдов риск. Този риск може да бъде ефективно снижен с приложение на антихипертензивни средства. За постигане на задоволителен контрол на артериалното налягане при пациентите с диабет обичайно е необходима комбинация от няколко антихипертензивни средства.

Препоръчваните прицелни нива на артериалното налягане при пациенти с диабет и хипертония са < 130/80mmHg. На пациентите със захарен диабет задължително трябва да се назначи инхибитор на ренин-ангиотензиновата система. Скринингът за микроалбуминурия и адекватната антихипертензивна терапия, включваща ACE-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ), подобрява микро- и макроваскуларната заболеваемост при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2.

Победение при коронарна болест на сърцето и захарен диабет

Пациентите със захарен диабет и остър коронарен синдром са с повишен риск от усложнения. Абсолютната им смъртност е висока – 7-18% до 30-я ден и 15-34% след една година, като релативният риск за смъртност е повишен 1,3 до 5,4 пъти и е по-висок при жените. Автономната невропатия, тихата исхемия и атипичните симптоми са чести при пациенти със захарен диабет. Има достатъчно доказателства, че ранната коронарна ангиография и при възможност реваскуларизация са поне толкова ефективни при пациенти с диабет както и при пациенти без диабет, без да е повишен броят на страничните ефекти. Ето защо винаги, когато е възможно, при пациентите с диабет и остър коронарен синдром трябва да се провежда ранна ангиография и механична реваскуларизация. Пациентите с остър инфаркт на миокарда и захарен диабет трябва да се насочват за тромболитична терапия както и хората без диабет. Поради значимо по-високия абсолютен риск при диабет относителната полза от тази терапия е значимо по-голяма при пациенти с диабет спрямо недиабетици. Установено е, че бета-блокери намаляват болестността и смъртността при пациенти с диабет и остър коронарен синдром. На пациентите с диабет трябва да се назначава аспирин при същите показания и в същите дозировки както и при хората без диабет. Клопидогрел може да се има предвид при пациенти със захарен

диабет и остър коронарен синдром в допълнение към аспирин. АСЕ-инхибиторите предпазват пациентите с диабет от следващи инциденти и трябва да се назначават особено при наличие на хипертония или признаци на бъбречно увреждане. Добавянето на АСЕ-инхибитор към друга терапия намалява риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти със захарен диабет и установено сърдечно-съдово заболяване. Стриктният гликемичен контрол е от голямо значение при пациентите със захарен диабет и остър инфаркт на миокарда. Той може да се постигне с различни терапевтични стратегии. При пациенти с диабет, приети с инфаркт на миокарда и значително повишена кръвна захар трябва да се включи инсулин, за да се постигне нормогликемия максимално бързо. При относително нормални стойности на кръвната захар може да се продължи терапията с перорални средства. Необходимо е осигуряване на стриктен дългосрочен гликемичен контрол със стойности на кръвната захар максимално близки до нормалните.

Сърдечна недостатъчност и захарен диабет

Съчетанието на захарен диабет и сърдечна недостатъчност е с неблагоприятна прогноза. Според Европейските препоръки за лечение на сърдечната недостатъчност терапията трябва да се базира на диуретици, АСЕ-инхибитори и бета-блокери.

АСЕ-инхибиторите се препоръчват като първо средство на избор при пациенти със захарен диабет и левокамерна дисфункция с или без симптоми на сърдечна недостатъчност. Ангиотензин-рецепторните блокери имат сходни ефекти с АСЕ-инхибиторите при сърдечна недостатъчност и могат да се използват като алтернативна терапия или дори да се добавят към АСЕ-инхибитори. Бета-блокерите – метопролол, бизопролол и карведилол, се препоръчват като терапия на първи избор при пациенти с диабет и сърдечна недостатъчност. Диуретиците, най-вече бримковите, са важно средство за симптоматична терапия на

пациенти с диабет и задръжка на течности, гължаща се на сърдечна недостатъчност. Алдостеронови антагонисти могат да се добавят към АСЕ-инхибитори, бета-блокери и диуретици при пациенти с диабет и тежка сърдечна недостатъчност.

Аритмия, предсърдно трептене, внезапна сърдечна смърт и захарен диабет

Захарният диабет изглежда благоприятства настъпването на предсърдно трептене, макар че механизмите за това не са напълно изяснени. В Препоръките за предсърдно трептене на Американския колеж по кардиология, Американската кардиологична асоциация и Европейското дружество по кардиология, захарният диабет е посочен като умерен рисков фактор за предсърдно трептене, наред с възраст над 75 години, хипертония, сърдечна недостатъчност, и снижена левокамерна фракция на изтласкване < 35%. При пациенти с трайно или пароксизмално предсърдно трептене, които вече са преживели мозъчен инсулт или преходен исхемичен инцидент, е показано провеждане на хронична перорална антикоагулантна терапия (освен в случаите, когато е противопоказана) с нагласяване на дозата и поддържане на INR между 2,0 и 3,0. Пациенти с диабет, които имат и друг рисков фактор за тромбоемболизъм, трябва да получават антикоагулант. Препоръките за антитромботична терапия при наличие на само един умерен рисков фактор включват приложение на аспирин в доза 81-325mg дневно или антикоагулант. Аспирин в доза 325mg е показан като алтернативна терапия при пациенти с противопоказания за орален антикоагулант. Аспирин и антикоагулант трябва да се прилагат при пациенти с диабет, както и при недиабетици с предсърдно трептене за профилактика на мозъчен инсулт.

При захарен диабет е повишена честотата на сърдечни аритмии, включващи камерни фибрилации и внезапна смърт. Исхемичната болест на сърцето, метаболит-

ните нарушения, отклоненията в йонните канали и автономната дисфункция допринасят за създаване на субстрат за внезапна сърдечна смърт. Данни напоследък показват, че повишеният риск е свързан с нивото на кръвната захар и съществува дори при нарушен глюкозен толеранс. Ето защо контролът на гликемията, дори при предиабет, е от изключителна важност за профилактика на развитието на нарушения, предразполагащи към внезапна сърдечна смърт. Микроваскуларните усложнения и нефропатията са показатели за повишен риск от внезапна сърдечна смърт при захарен диабет.

Периферна съдова болест и захарен диабет

Периферната съдова болест се среща два до четири пъти по-често при хора с диабет. Измерването на индекс глезен/ръка е ценно средство за ранно установяване на периферна съдова болест (нормално той трябва да е над 0,9). При почти 15% от пациентите с диабет се наблюдава отклонение в този индекс. Индекс глезен/ръка под 0,5 или налягане на нивото на глезена под 50mmHg е показател за тежко нарушено кръвоснабдяване на стъпалото. На всички пациенти с диабет и периферна съдова болест, които нямат противопоказания, трябва да се назначава терапия с ниска доза аспирин. В някои случаи при пациенти с диабет и тежка периферна съдова болест може да се наложи допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация с клопидогрел или дупиридабол; може да се назначат и ниско-молекулни хепарини. При пациенти с изразена исхемия на долните крайници трябва да се прилагат реваскуларизационни процедури. Алтернативна терапия за пациенти с тежка исхемия на долните крайници, които не са подходящи за реваскуларизация, е инфузията на синтетичен простаглицин – единственото средство, доказало убедително положителен ефект върху прогнозата при такива пациенти.

Мозъчно-съдова болест и захарен диабет

Захарният диабет е силен независим рисков фактор за мозъчен инсулт. Връзката между хипергликемията и инсулта, обаче, не е така ясна както връзката между хипергликемията и миокардния инфаркт. Микроваскуларните усложнения допълнително увеличават риска от мозъчен инсулт. Обичайно при пациенти с диабет настъпва исхемичен мозъчен инсулт. За профилактика на мозъчен инсулт е необходим мултифакторен подход – лечение на хипертонията, дислипидемията, микроалбуминурията, хипергликемията и приложение на тромбоцитен антиагрегант. Сnižението на артериалното налягане е по-важно от избора на медикамент за профилактика на мозъчния инсулт. Инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да доведе до допълнителни ползи извън само снижението на артериалното налягане.

При пациентите с диабет и остър инсулт трябва да се прилагат същите принципи на лечение, както и при хората без диабет. Тромболитата е ефективен подход при исхемичен мозъчен инсулт, ако се приложи в рамките на първите 3-4 часа. Консервативната терапия включва стриктно наблюдение и оптимизиране на циркулацията и гликемичния контрол. Понастоящем се препоръчва бързо снижение на повишеното артериално налягане – > 220mmHg за систолното и/или > 120mmHg за диастолното, но с голямо внимание, за да не се снижи до нива, които могат да задълбочат исхемията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al; Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007; 28(1): 88-136.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive Summary. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1149.
3. Fuster V, Ryden L, Cannon DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1979-2030.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007; 28(19): 2375-2414.
5. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*. 2007; 28(16): 1925-1927.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(12):1462-1536.
7. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. AACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*. 2006; 27(17): 2099-2140.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Цветалина Танкова

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova

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

Хирзутизъм – препоръки за диагноза, оценка и лечение

Мария Орбецова

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

Hirsutism – Recommendations for Diagnosis, Evaluation and Treatment

Maria Orbetzova

„St. Georgy“ University Hospital – Plovdiv

Резюме

Хирзутизмът представлява ексцесивно терминално окосмяване от мъжки тип при жени. Оценява се чрез скалата на Ferriman-Gallwey при степен ≥ 8 . Растежът на космите зависи от нивото на андрогените и чувствителността на космените фоликули към тяхното действие. Андрогени се изследват при умерен и тежък, внезапно възникнал или бързопрогресиращ хирзутизъм или хирзутизъм в съчетание с менструални нарушения/стерилитет, централно затлъстяване, акантозис нигриканс, клиторомегалия. Не се препоръчва изследване на андрогени при изолиран лек хирзутизъм (степен 8-15). Инициален е тестът за общ тестостерон; при нормални нива и рискови фактори за хиперандрогенизъм се изследва свободният тестостерон. Основна причина за хирзутизъм е синдромът на поликистозни яйчници (PCOS), който трябва първоетапно да се търси. По-нататъшната оценка включва тест за бременност при аменорея; УЗД на

Abstract

Hirsutism is defined medically as excessive terminal hair that appears in a male pattern in women. It is indicated by a Ferriman-Gallwey hirsutism score ≥ 8 . The growth of sexual hair is dependent on the presence of androgens and the sensitivity of hair follicles to their action. Testing for androgen levels is recommended in moderate or severe hirsutism, hirsutism when is sudden in onset and rapidly progressive, hirsutism associated with menstrual irregularity or infertility, central obesity, acanthosis nigricans, and clitoromegaly. In women with isolated mild hirsutism (score 8 to 15) determination of androgens is not recommended. Plasma total testosterone is the initial test. If the total testosterone is normal in the presence of risk factors for hyperandrogenism free testosterone must be measured. The most common cause of hirsutism is polycystic ovary syndrome (PCOS) that should be excluded initially. Further evaluation includes pregnancy test in patients with amenorrhea, pelvic ultrasonography to detect an ovarian neoplasm, prolactin level, measurement of DHEAS

малък таз за изключване на овариален тумор; ниво на пролактин; базален ДХЕА-С и 17-хидроксипрогестерон за изключване на адrenalен хиперандрогенизъм; изследване в насока синдром на Cushing, акромегалия, тиреоидна дисфункция при наличие на груга специфична симптоматика. Терапевтично средство на първи избор са оралните хормонални контрацептиви (ОХК). Антиандрогенните препарати поради тератогения им потенциал не се прилагат като монотерапия, а само на фона на надеждна контрацепция. При невъзможност или нежелание за концепция се препоръчва монотерапия с ОХК или антиандрогени, изборът е индивидуален. За лечение на хирзутизма не се препоръчват флутамид, локални антиандрогени, инсулин-понижаващи средства. При жени с хирзутизъм без данни за ВНКХ не се препоръчват глюкокортикостероиди; те се предпочитат при неklasическите форми със субоптимален отговор или непоносимост към ОХК и/или антиандрогени. Не се препоръчва прилагането на ГнРХ агонисти с изключение на жени с тежка форма на хиперандрогенемия, напр. овариална хипертекоза, които имат субоптимален отговор към ОХК и антиандрогени. Всички фармакологични опции трябва да са с продължителност от 6 месеца преди да се променят дозата и/или медикаментите. Като метод за директно отстраняване на окосмяването се препоръчва лазерна/фотоепилация. При жените, които желаят по-бърз начален отговор, може да се прилага крем с ефлорнитин по време на фотоепилацията. В случаите с диагностицирана хиперандрогения и предпочитание към директно обезкосмяване се препоръчва медикаментозна терапия за минимизиране на последващ космен растеж.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хирзутизъм, хиперандрогенизъм, орални контрацептиви, антиандрогени, фотоепилация

and 17-hydroxyprogesterone to exclude adrenal hyperandrogenism, assessment for Cushing's syndrome, acromegaly or thyroid dysfunction if other specific features are present. Oral hormonal contraceptives (OHC) are treatment of first choice. Because of their teratogenic potential, monotherapy with antiandrogens is not recommended unless adequate contraception is used. For women who cannot or choose not to conceive use of either OHC or antiandrogens is suggested, the choice being individual. Use of flutamide, topical antiandrogens, and insulin-lowering drugs are not recommended as therapy for hirsutism. For hirsute women without congenital adrenal hyperplasia the suggestion is against glucocorticoid therapy. The later are recommended for women with nonclassical forms who have a suboptimal response to OHC and/or androgens. Using GnRH agonists is not suggested except in women with severe forms of hyperandrogenemia such as ovarian hyperthecosis who have suboptimal response to OHC and/or androgens. A trial of at least 6 months is needed before making changes in dose and medication. Laser/photoepilation is recommended as a method for direct hair removal. For women undergoing photoepilation who desire a more rapid initial response eflornithine cream may be used. For women with known hyperandrogenemia who choose hair removal therapy pharmacological therapy to minimize hair regrowth is suggested.

KEY WORDS: hirsutism, hyperandrogenism, oral contraceptives, antiandrogens, photoepilation

Дефиниция и оценка на хирзутизма

Хирзутизмът се дефинира като ексцесивно терминално окосмяване от мъжки тип (т.е. върху андроген зависими зони) при жени. Оценява се посредством скалата на Ferriman-Gallwey, обхващаща 9 зони със степенуване от 0 до 4 за всяка зона. Патологично се счита окосмяването при оценка по скалата ≥ 8 . Хирзутизмът се определя като лекостепенен при стойност по скалата от 8 до 15.

Хирзутизмът трябва да се разграничава от *хипертрихозата* – повишено генерализирано окосмяване по тялото в места, независими от действието на андрогените.

Растежът на полово обусловеното окосмяване зависи от наличието на андрогени и чувствителността на космените фоликули към техните концентрации. Чувствителността към андрогените се определя отчасти от локалния им метаболизъм, по-специално от конверсията на тестостерон в дихидротестостерон с помощта на ензима 5 α -редуктаза и последващото свързване с андрогенния рецептор. Някои жени развиват хирзутизм без хиперандрогенемия („идиопатичен хирзутизм“), в същото време доста жени получават само незначително по степен окосмяване при увеличение на плазмените андрогени 2 или повече пъти или пък показват алтернативен отговор на пило-себацейната единица, напр. акне, себорея или алопеция. Поради индивидуалната чувствителност на космените фоликули няма корелация между нивата на андрогените и степента на хирзутизма. Под действието на андрогените космите израстват в несинхронизирани цикли, а фазата на растеж (анаген) варира по времетраене в различните зони – в лицевата област е около 4 месеца. Поради това ефектът от хормоналното лечение настъпва след 6^{-та} месец и достига максимума си след 9 месеца.

Етиология на хирзутизма

Основна причина за поява на хирзутизм е *синдромът на поликистозни яйчници (PCOS)*. Повишеното окосмяване се съчетава и с други отклонения – централно затлъстяване, менструални нарушения, хронична ановулация, поликистозни яйчници, но фенотипната изява на заболяването е разнообразна и гореизброените могат и да липсват. От другите причини за хирзутизм, най-честа е *вродената надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ)* с късно начало. Тя се среща в по-малко от 5% от жените с хиперандрогения в общата популация. *Андроген-секретиращи тумори* се откриват в около 0,2% от хиперандрогенемичните жени, като повече от половината от тези тумори са злокачествени. *Хиперпролактинемията, синдромът на Cushing*, акромегалията и тиреоидната дисфункция могат да доведат до андрогенен ексцес, като при тези заболявания освен хирзутизм се откриват и други специфични нарушения. Хирзутизмът може да бъде *медикаментозно обусловен*, напр. при употреба на анаболни стероиди, даназол, валпроева киселина.

Диагноза на хирзутизма

Не се препоръчва тестване за повишени нива на андрогени при изолиран лек хирзутизм, тъй като вероятността да се открие патологично отклонение, което да промени лечебния подход е малка.

Андрогени се изследват при:

- ✓ Умерен или тежък хирзутизм
- ✓ Хирзутизм, независимо от степента му, ако е внезапно възникнал или бързо прогресиращ
- ✓ Хирзутизм, независимо от степента му, в съчетание с:
 - менструални нарушения или стерилитет
 - централно затлъстяване
 - акантозис нигриканс
 - клиторомегалия

Инициален е тестът за *общ тестостерон*. При нормални нива на последния и наличие на хирзутизъм и рискови фактори за хиперандрогенизъм, се изследва *свободният тестостерон* в специализирани лаборатории.

При една част от жените с лекостепенен и при повечето жени с умерен и тежък хирзутизъм са повишени нивата на общия и свободния тестостерон. Тъй като основната част от тези жени са с PCOS, то задачата е първо да се изключат други клинично значими състояния. Обикновено целенасочената оценка включва следните изследвания:

- тест за бременност при аменорея;
- УЗД на малък таз за наличие на овариален тумор или поликистозни яйчници;
- ниво на пролактин за изключване на хиперпролактинемия;
- измерване на базален ДХЕА-С и 17-хидроксипрогестерон за изключване на адренален хиперандрогенизъм;
- изключване на синдром на Cushing, акромегалия, тиреоидна дисфункция при наличие на група специфична симптоматика.

Ако се отхвърлят най-честите заболявания, имитиращи PCOS, съчетанието на повишен тестостерон с ановулация и/или поликистозни яйчници изпълва критериите за диагноза на този синдром. Обаче, това не изключва някои редки заболявания с хиперандрогения, и по-нататък се търси източникът на повишена андрогенна продукция чрез измерване на андростендион; КТ на надбъбреци, динамични тестове с АКТХ и дексаметазон или прилагане на гълогействащи ГнРХ агонисти, генотипизиране на CYP21A2 или оценка на ефекта от хормонално лечение.

Лечение на хирзутизма при пременопаузални жени

При жените с хирзутизъм, влошаващ качеството им на живот (клинично значим хирзутизъм) допълнително към козметичните процедури се препоръчват медика-

ментозно лечение или прилагане на методи за директно отстраняване на окосмяването. Изборът на терапевтична опция зависи от:

- а) предпочитанията на пациентката;
- б) възможността зоните на клинично значим хирзутизъм да подлежат на директно обезкосмяване;
- в) достъпността на процедурите за пациентката

1. Фармакологично лечение – има за цел да повлияе нивата на андрогените и тяхното действие.

На болшинството жени с хирзутизъм се препоръчва лечение с **орални хормонални контрацептиви (ОХК)**. Те редуцират хиперандрогенизма посредством редица механизми, включващи: потискане на секрецията на ЛХ (оттам овариалната андрогенна секреция); стимулация на чернодробната продукция на секс хормон свързващия глобулин (SHBG), намалявайки по този начин серумните концентрации на свободните андрогени; известна редукция на адреналната андрогенна секреция и леко намалени на свързването на андрогените към техните рецептори. ОХК допълнително регулират менструалното кървене и осигуряват контрацепция. Терапията с ОХК се асоциира с редукция степента на хирзутизма.

Антиандрогенните препарати (Табл. 1) поради тератогенния им потенциал (опасност от мъжки псевдохермафродитизъм у фетуса) не се препоръчват като монотерапия, а само на фона на надеждна контрацепция. *Спиринолактонът*, алдостеронов антагонист, осъществява дозо-зависимо компетитивно инхибиране на андрогенния рецептор, както и на 5 α -редуктазата. Доказано е, че в доза 100 мг редуцира хирзутизма сигнификантно в сравнение с плацебо. Ограничаващ приложението му страничен ефект е нарушение на менструалния цикъл; много рядко индуцира хиперкалиемия, повишена диуреза, ортостатична хипотония.

Ципротерон ацетатът, прогестагеново съединение с антиандрогенно дейст-

Таблица 1. Антиандрогени в лечението на хирзутизма

Ципротерон ацетат	50-100 мг дневно от 5 до 15 ден на МЦ; в комбинация с етинил-естрадиол - 20-35 мг от 5 до 25 ден на МЦ
Спиринолактон	100-200 мг дневно (в два приема)
Финастерид	2,5-5 мг дневно
Флутамид	250-500 мг дневно (висока доза); 62,5-250 мг дневно (ниска доза)

вие поради инхибиране на андрогенния рецептор и в по-слаба степен – на 5 α -редуктазата, е широко използван препарат за лечение на акне и хирзутизм. Той потиска серуиите гонадотропинови и андрогенни нива. Ципротерон ацетатът се прилага самостоятелно или в състава на ОХК (напр. препарат Диане 35). Обикновено се понася добре, но не могат да се наблюдават дозозависими неблагоприятни метаболитни ефекти. Дроспиренонът, прогестин в състава на редица ОХК, също е антиандроген, но много слаб.

Финастеридът инхибира само тип 2 5 α -редуктаза, поради което ефектът му по отношение на хирзутизма е само частичен. Флутамидът е „чист“ антиандроген, инхибиращ андрогенния рецептор по дозозависим начин. Ограниченията в употребата на препаратите се дължат на хепатотоксичното му действие, водещо до чернодробна недостатъчност. Кремове с антиандрогенна активност, напр. канренон

мания, страничните ефекти и цената.

За лечение конкретно на хирзутизма не се препоръчват флутамид, локални антиандрогени, както и инсулин-понижаващи средства.

Глюкокортикоидите (Табл. 2) от дълги години се използват за потискане на адrenalните андрогени при жени с класически 21-хидроксилазен дефицит. Жени с хирзутизм без данни за класически или неклассическа ВНКХ с 21-хидроксилазен дефицит не се препоръчва глюкокортикоидна терапия. Последната може да се прилага при жени с хирзутизм, дължащ се на неклассическа ВНКХ, които показват субоптимален отговор към ОХК и/или антиандрогени, имат непоносимост към тези препарати или желаят индукция на овулацията.

Терапията с ГНРХ агонисти се базира на презумпцията, че хирзутизмът поне отчасти е гонадотропин-зависим. Хроничната терапия потиска секрецията на ЛХ и в по-слаба степен – на ФСХ, което води до

Таблица 2. Глюкокортикоиди като монотерапия или в комбинация с антиандрогени (спиринолактон или ципротерон ацетат)

Глюкокортикоид	Доза	Честота на приема
Хидрокортизон	10-20 мг	Двукратно дневно
Преднизон	2,5-5 мг	Вечер или през ден
Дексаметазон	0,25-0,50 мг	Вечер

5 α , имат ограничен ефект.

При жени, които не могат или не желаят да забременеят, се препоръчва монотерапия с ОХК или антиандрогени, като изборът зависи от индивидуалните предпочи-

потискане на яйчниковата функция, респ. на овариалната андрогенна продукция. Макар че съществуват доказателства за сигнификантен ефект върху хирзутизма в сравнение с плацебо, терапията с ГНРХ е

скъпа, изисква инжектиране и без допълнително прилагане на естрогени води до тежък естрогенен дефицит с менопаузални симптоми. Ето защо ГнРХ агонистите не се препоръчват, с изключение при жени с тежка форма на хиперандрогенемия, напр. овариална хипертекоза, които имат субоптимален отговор към ОХК и антиандрогени.

За всички фармакологични опции в лечението на хирзутизма се препоръчва курс с продължителност от 6 месеца преди да се променят дозата и медикаментите или да се добавят нови. Ако значимият за пациентите хирзутизм персистира повече от 6 месеца при монотерапия с ОХК, се добавя антиандроген (напр. спиронолактон или финастерид). Добавянето на глюкокортикоиди към антиандрогенната терапия не променя степента на намаляване на хирзутизма, но може да има по-продължителен ефект.

2. Методи за директно отстраняване на повишеното окосмяване

Като метод за директно отстраняване на окосмяването се препоръчва **фотоепилацията**. При жените, провеждащи фотоепилация, които желаят по-бърз начален отговор, може да се приложи крем с *ефлорнитин* по време на терапията. В случаите с диагностицирана хиперандрогения и предпочитание към директно обезкосмяване, се налага и *медикаментозна терапия* за минимизиране на повторното израстване на космите.

Методите на фотоепилация включват **лазерни** и **нелазерни** светлинни източници, като **интензивна пулсираща светлина (ИПС)**. Обезкосмяването с лазерни устройства и източници на ИПС се базира на принципа на селективна фототермолиза. Косъмът се унищожава от светлинен снап с дължини на вълните, които позволяват добра абсорбция от меланиновия му пигмент и продължителност на пулсовете, които действат селективно върху него без да увреждат околната тъкан. Наличните лазерни и светлинни източници действат

в червената или близо до инфрачервената област на спектъра – от 590 до 1200 nm. Въпреки че фоликулите на терминалните косми са унищожени, възможно е фоликулите на велусните косми да останат незасегнати и при наличие на андрогенен ексцес те да продължат да се превръщат в терминални пигментирани косми. Така се обяснява рецидивиращият космен растеж при много жени.

Цената на фотоепилацията зависи от размера на третираната зона и броя на необходимите процедури.

Фотоепилацията е по-ефективна от конвенционалните средства като бръсне, третиране с восък и химически депилатори, електролиза, които са по-евтини, но имат редица неблагоприятни локални ефекти. Електролизата (техника с поставяне на фина игла в космения фоликул и унищожаване с електрически ток) се употребява широко, но е болезнена и продължителна процедура, тъй като всеки косъм се третира индивидуално. Подходяща е за относително малки зони, където окосмяването е по-рядко.

Има доказателства, че лазерната и ИПС фотоепилация са ефективни за краткотрайно обезкосмяване (до 6 месеца), докато за по-продължителен период такива липсват. Повтарящите се лечебни процедури подобряват резултата. Ограниченията на метода са болка, нужда от много процедури, потенциален риск от диспигментация и белези. В Таблица 3 на стр. 28 са посочени принципите на избор на подходящ метод на фотоепилация.

Ефлорнитинът е необратим инхибитор на орнитин декарбоксилазата – ензимът, който катализира скорост-определящото стъпало в синтеза на фоликуларния полиамин, необходим за растежа на косъма. Крем за локално приложение, съдържащ 13,9% ефлорнитин хидрохлорид (препарат *Vaniqa*) се използва в много страни за лечение на повишено лицево окосмяване при жени. Ефлорнитинът не премахва окосмяването, но забавя скоростта на космен растеж. Видим резултат настъпва след 6-8

Таблица 3. Методи на фотоепилация

Тен/цвят на косата	Избор на устройството за фотоепилация
Светла кожа/тъмна коса	Относително къса дължина на вълната
По-тъмна кожа/тъмна коса	Относително дълга дължина на вълната или ИПС
Светла кожа/побеляла коса	ИПС + радиовълни

седмици, след преустановяване на прилагането на крема, окосмяването се връща до изходна позиция след около 8 седмици. Системната абсорбция е нищожна; страничните ефекти включват сърбеж и сухост на кожата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Amin SP, Goldberg DJ Clinical comparison of four hair removal lasers and light sources. *J Cosmet Laser Ther* 2006, 8:65-8
2. Batukan C, Muderris, Il, Ozcelik B, Ozturk A Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007, 23:38-44
3. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*[In press]
4. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N Insulin-sensitizing drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 (1):CDOO5552
5. Ehrmann DA Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352:1223-36
6. Handrick C, Alster TS Comparison of long-pulsed diode and long-pulsed alexandrite lasers for hair removal: a long-term clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 2001, 27:622-6
7. Haedersdal M, Gotzsche PC Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004684
8. Haedersdal M, Wulf HC Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20:9-20
9. Hennemann A [Eflornithine for hair removal. Topical application for hirsutism]. *Med Monatsschr Pharm* 2001, 24:38-9
10. Iraj F, Karbasioun S, Aminorroaya A Topical finasteride in hirsutism: a double blind randomized clinical trial on adult women. *Journal of Research in Medical Sciences* 2005,10:337-342
11. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985, 313:224-31
12. Lorenz S, Brunnberg S, Landthaler M, Hohenleutner U Hair removal with the long pulsed Nd:YAG laser: a prospective study with one year follow-up. *Lasers Surg Med* 2002, 30:127-34
13. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J., Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women. An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008, 93; 4: 1105-1120,
14. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:525-33
15. Osculati A, Castiglioni C Fatal liver complications with flutamide. *Lancet* 2006, 367:1140-1
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2006, 86:S241-7
17. Rittmaster RS Clinical review 73: Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:2559-63
18. Rosenfield RL Clinical practice. Hirsutism. *N Engl JMed* 2005, 353:2578-88

19. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:405-13

20. Shapiro J, Lui H Vaniqa—eflornithine 13.9% cream. *Skin Therapy Lett* 2001, 6:1-3, 5

21. Shapiro J, Lui H Treatments for unwanted facial hair. *Skin Therapy Lett* 2005,10:1-4

22. Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littler C Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg* 2006, 32:1237-43

23. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [In press]

24. Townsend KA, Marlowe KF Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004, 38:1070-3

25. Van der Spuy ZM, le Roux PA Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 (4):CD001125

26. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:3697-710

27. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, Schrode Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007, 46:94-8

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Мария Орбецова
Клиника по Ендокринология
УМБАЛ „Св. Георги“
Бул. „Васил Априлов“ 15 А, 4000 Пловдив

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Maria Orbetzova
Clinic of Endocrinology
„St. Georgy“ University Hospital
15 A, Vassil Aprilov Str., 4000 Plovdiv

Диагностика на остеопорозата и комплексна оценка на фрактурния риск

Михаил Боянов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет, София

The Diagnosis of Osteoporosis and the Fracture Risk Assessment

M. Boyanov

Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovska, Medical University Sofia

Резюме

На 12 февруари 2008 бяха публикувани съвременните европейски препоръки за диагностика и лечение на остеопорозата. Съдържанието им включва: анализ на мащабността на проблема „остеопороза“, основи на диагностиката, основни класове медикаменти, придържане към терапията и количествено определяне на фрактурния риск. Основното ударение е поставено върху двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на централните места с бедрената шийка като предпочитано място за диагностика. Обръща се внимание и на две други важни приложения на

Abstract

On February 12, 2008 were published the recent European guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis. They include: scope of the problem, diagnostic procedures, possible treatments, compliance and fracture risk quantification. The use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is advocated with the femoral neck as the reference site. Two recent DXA applications are introduced: vertebral fracture assessment (VFA) and body composition analysis. The guidelines incorporate the fracture risk concept. Absolute risk is quantified by combining age, sex and bone density, or by using more factors (the FRAX™ calculette). Based on these

съвременната DXA – морфометрична оценка на прешленните тела (Vertebral fracture assessment, VFA) и анализ на телесния състав. Представените препоръки инкорпират и концепцията за фрактурен риск и неговото количествено определяне.

Представена е оценка на абсолютния фрактурен риск при комбиниране на данните за възрастта, пола и КМП, както и при съчетаване на повече фактори (изчислителна програма FRAX™). Въз основа на тези клинични рискови фактори, използвани за оценка на вероятността от фрактури е разработена стратегия за диагностика и лечение на остеопорозата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остеопороза, европейски препоръки, двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия, фрактурен риск, FRAX™

clinical risk factors they suggest an up-to-date strategy for osteoporosis diagnosis and treatment.

KEY WORDS: osteoporosis, European guidelines, dual-energy X-ray absorptiometry, fracture risk, FRAX™

Съвременните европейски препоръки за диагностика и лечение на остеопорозата са създадени от екип изтъкнати учени от Международната остеопорозна фондация (IOF) и Европейското гружество за клинична и икономическа оценка на остеопорозата и остеоартрозата (ESCEO) [2]. Съдържанието им включва:

- анализ на мащабността на проблема „остеопороза“,
- основи на диагностиката,
- основни класове медикаменти,
- придържане към терапията и

- количествено определяне на фрактурния риск

Анализ на мащабността на проблема „остеопороза“

Този анализ се фокусира върху съвременни данни за вероятността даден пациент да получи остеопорозна фрактура до края на живота му (виж табл. 1). Новостта е разбирането, че мъжете също получават доста често остеопорозни фрактури, а не многократно по-рядко, както се смяташе доскоро.

Таблица 1. Вероятност в % за клинична остеопорозна фрактура до края на живота (преработени данни по източник [3])

Table 1. Life-time absolute risk for osteoporotic fracture (after ref. [3])

Предилекционно място Site	Жени > 50 год. Women > 50 years	Мъже > 50 год. Men > 50 years
Прешленни тела	15,1	8,3
Бедро	22,9	10,7
Китка	20,8	4,6
Коеито и га е място	46,4	22,4

Данните от Швеция позволяват да се направи и точна преценка на опасността от остеопорозна фрактура. Когато се оцени тежестта на остеопорозата вследствие инвалидност (disability-adjusted life years), тя се нарежда на 6-о място след исхемичната болест на сърцето, ХОББ, дегенеративния артрит, болестта на Алцхаймер и чернодробната цироза.

Измерване на костната минерална плътност и диагностика на остеопорозата

В този раздел основното **ударение е поставено върху двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на централните места**. Водещата роля на тази техника за определяне на костния минерален статус произлиза от най-добрата ѝ предсказваща сила за риска от фрактури (табл. 2).

пертната група посочва, че двете зони на интерес отчитат сходна честота на остеопорозата сред жените, но засега не е ясно дали те могат да се ползват взаимозаменяемо. Внимателният прочит на препоръките насочва към бедрената шийка като предпочитано място за диагностика според европейските експерти. Обръща се внимание на честите причини за промяна в КМП извън остеопорозата – остеомаляция (понижена КМП) или остеоартроза (повишена КМП).

Обръща се внимание и на две други важни приложения на съвременната DXA – морфометрична оценка на прешленните тела (Vertebral fracture assessment, VFA) и анализ на телесния състав. Формулират се очаквания VFA да измести стандартната рентгенография на прешлени в латерална проекция поради по-ниското лъчево натоварване.

Таблица 2. Увеличение на фрактурния риск при жени за всяко стандартно отклонение спад на костната минерална плътност (КМП) – по източник [5].

Table 2. Relative risk for fracture per standard deviation decrease of bone mineral density (BMD) – after ref. [5].

Място на измерване на КМП/Measurement site	Място на счупване / Fracture site			
	Предмишница Forearm	Бедро Femur	Прешлени Spine	Общо Total
Радиус	1,7	1,8	1,7	1,4
Бедрена шийка	1,4	2,6	1,8	1,6
Прешлени	1,5	1,6	2,3	1,5

Експертната група не прави явна препоръка кое точно място да се измерва с диагностична цел. Посочено е, че според Международното дружество по клинична денситометрия (ISCD) се ползва по-ниската от двете стойности на Т-скора – на прешленни тела или проксималния фемур, но авторите смятат, че използването на повече места не подобрява предсказващата сила по отношение на фрактурите. По отношение предпочитането на усредненото бедро (total hip) или бедрената шийка в тесен смисъл на думата (femoral neck) ек-

Общи мерки за профилактика на фрактурите

Сред извънскелетните рискови фактори за фрактури на първо място се поставя склонността към падане. Експертната група уточнява рисковите фактори за падания: инвалидност, нарушено равновесие и походка, невромускулни и скелетни заболявания, напреднала възраст, нарушено зрение, сърдечни болести, предшествващи падания, прием на определени лекарства и когнитивни нарушения. Засега обаче няма

достатъчно обширни проучвания, които да подкрепят антифрактурната ефективност на насочените срещу паданията профилактични мероприятия – лечебна гимнастика, корекция на зрителната острота и други, включително носенето на така наречените предпазители на бедрената става (hip protectors).

Фрактурен риск и неговата оценка

Особено предимство на представените препоръки е, че те инкорпират и концепцията за фрактурен риск и неговото количествено определяне. На първо място се разглежда ролята на КМП. Отбелязва се, че рентгеновата абсорбциометрия има висока специфичност, но ниска чувствителност. В клиничен план това означава, че нормалната или леко понижена КМП не изключва появата на фрактури. Над половината от фрактурите, а при по-млади жени – до 90%, се изявяват при пациентки без дензитометрични данни за остеопороза. Ниската чувствителност на DXA-методиката е причина тя да не се предлага за

масов скрининг на цялото население. Възрастта е другият важен фактор за фрактури – с напредване на възрастта фрактурният риск нараства до 5 пъти за една и съща стойност на КМП. Представена е и количествена оценка на абсолютния фрактурен риск при комбиниране на данните за възрастта, пола и КМП (таблица 3).

Тези данни биха могли да се ползват с приближение и в нашата популация. **Като допълнителни рискови фактори със значимо влияние** се отчитат:

- **Ниският индекс на телесна маса (BMI)** – с доказано влияние за бедрени фрактури. При това пониженият BMI е по-сериозен рисков фактор за фрактури, отколкото е протективното влияние на високия BMI.

- **Анамнеза за предшестваща фрактура** – особено силно е влиянието върху вертебралния фрактурен риск на предшестващи прешленни фрактури.

- **Анамнеза за бедрени фрактури при родител** – тя е по-силен рисков фактор от анамнезата за семейност на фрактурите въобще и не зависи от нивото на КМП.

Таблица 3. Абсолютен фрактурен риск при комбиниране на данните за възрастта, пола и КМП (данни за Швеция – по източник [4]).

Table 3. Absolute fracture risk by combining age, sex and BMD (data from Sweden – after ref. [4]).

Т-скор бедрена шийка / Femoral neck T-score					
Възраст Age	Общо население Total population	Т-скор =-1,0 T-score =-1,0	Т-скор <-1,0 T-score <-1,0	Т-скор =-2,5 T-score =-2,5	Т-скор <-2,5 T-score <-2,5
45	0,4	0,4	0,8	1,4	2,2
50	0,6	0,5	1,1	1,7	2,9
55	1,2	0,7	2,0	2,9	5,1
60	2,3	1,1	3,3	4,4	7,8
65	3,9	1,5	5,0	5,9	10,9
70	7,3	2,0	8,3	8,8	16,7
75	11,7	2,3	11,8	11,1	21,5
80	15,5	2,5	14,6	11,5	23,8
85	16,1	2,1	14,7	10,0	21,9

• **Тютюнопушенето** е рисков фактор, частично свързан с КМП

• Лечение с **глюкокортикоиди**

• Прием на **алкохол** – до 2 алкохолни единици дневно той е без влияние върху фрактурния риск, а при по-висок прием повишаването на риска зависи от дозата.

• **Ревматоиден артрит** – независим фактор от КМП и лечението с глюкокортикоиди.

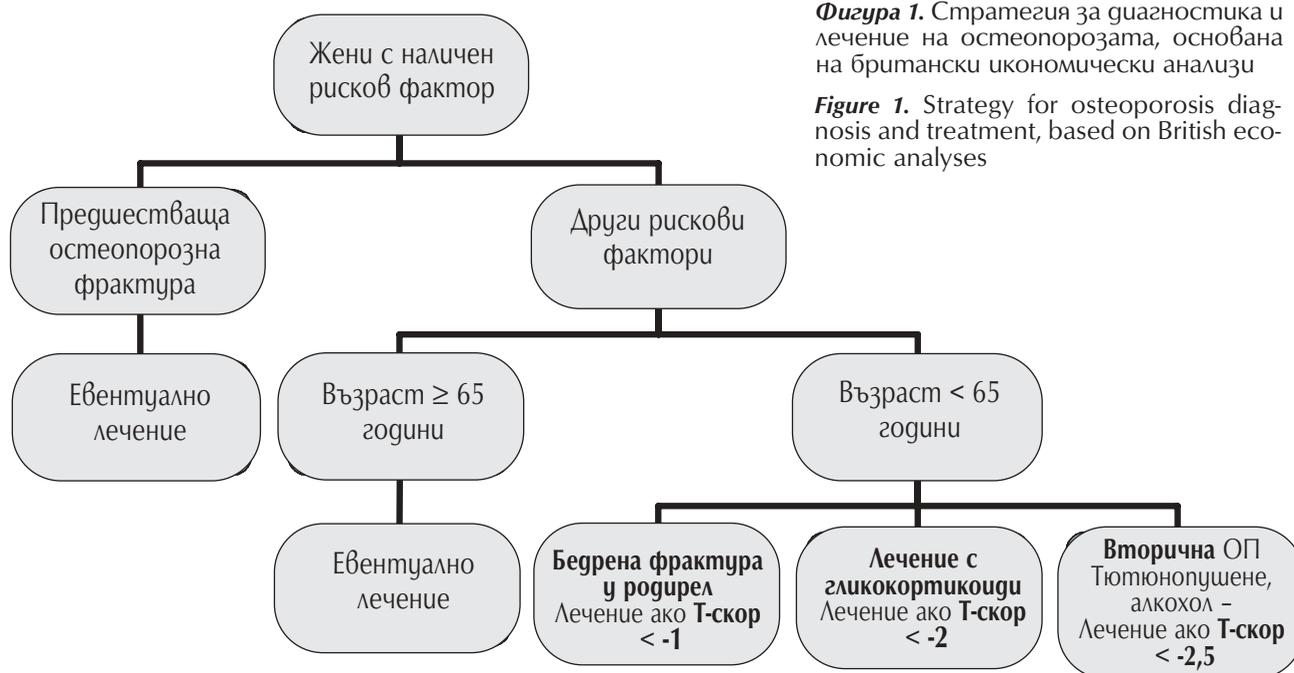
• **Повишени биохимични маркери** на костен обмен над пременопаузалните нива също са фактор на риска.

Към клиничните рискови фактори, използвани за оценка на вероятността от фрактури се добавят и **някои други причини за вторична остеопороза**: нелекуван хипогонадизъм (при жени и мъже), възпалителни чревни заболявания, дълготрайно обезвжване, захарен диабет тип 1, тиреотоксикоза, ХОББ. Въз основа на тези клинични рискови фактори, използвани за оценка на вероятността от фрактури е разработена **стратегия за диагностика и лечение на остеопорозата**, показана на фиг. 1.

В подробности се разглеждат икономическите резултати от прилагането на такъв алгоритъм за поведение и търсене на високорискови жени.

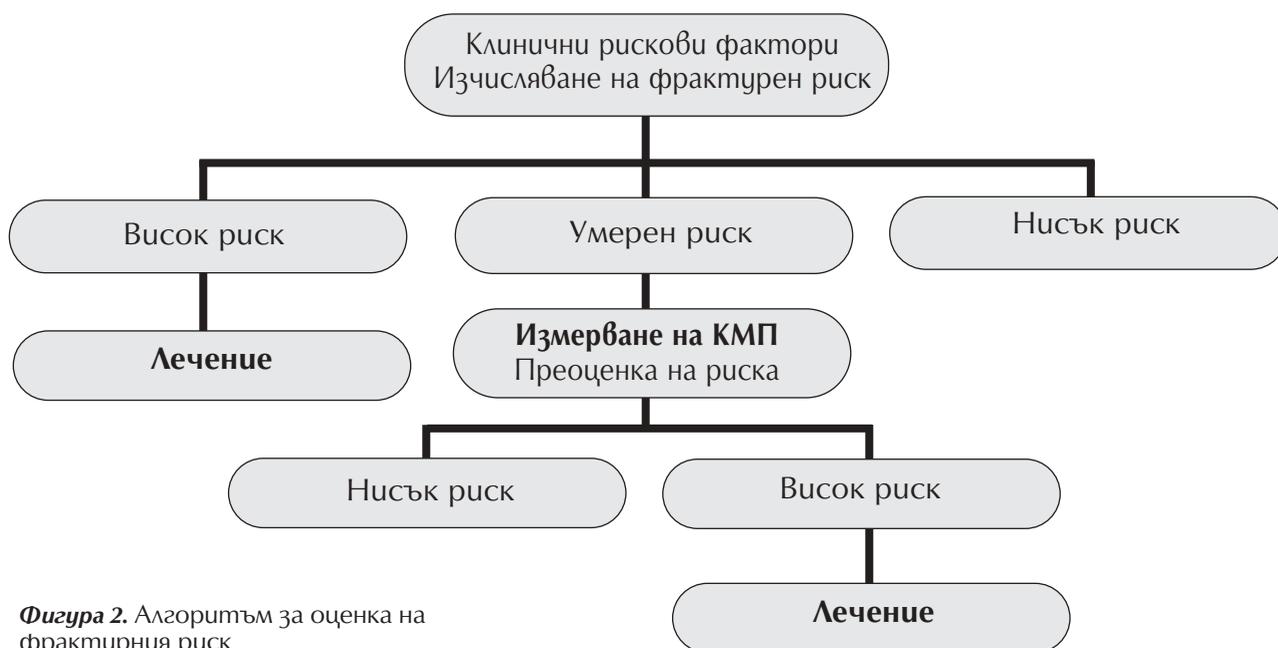
Другият предлаган начин за поведение е основан на **интегрирането на рисковите фактори в обща оценка на фрактурния риск**. Изключително полезно пособие се оказва **FRAX™** - специална програма, която е разработена за съвкупна оценка на фрактурен риск при европейска популация. В зависимост от получения резултат е възможно веднага да се започне лечение, да се измери КМП и тогава да се взема решение или да се изчака (виж фиг. 2).

В подробности и на основата на дълбочен фармакоикономически анализ са дадени *праговите стойности на риска*, над които лечението има положителен фармакоикономически ефект. Като горна граница на изгодните интервенции е определена сумата от 43 000 евро. Този вид анализи показва, че е изгодно да се лекуват всички жени над 60-годишна възраст с Т-скор $\leq -2,5$ или по-млади, ако имат сериозен рисков



Фигура 1. Стратегия за диагностика и лечение на остеопорозата, основана на британски икономически анализи

Figure 1. Strategy for osteoporosis diagnosis and treatment, based on British economic analyses



Фигура 2. Алгоритъм за оценка на фрактурния риск

Figure 2. Algorithm for fracture risk assessment

фактор. Наличието на *предшестваща остеопорозна фрактура е достатъчно показание* за започване на лечение, дори и в случаи без измерване на КМП. Наличието на *феморални фрактури у родител* прави лечението фармакоикономически ефективно дори и при Т-скор < -1.5. При прием на *глюкокортикоиди* то е изгодно при Т-скор < -2.0. Настоящото тютюнопушене и приемът на алкохол имат най-слабо влияние върху фармакоикономическите показатели на лечението. Опит с подобни анализи вече има и у нас [1].

Заклучителни клинични препоръки

Целите на анамнезата, клиничния преглед и изследванията са:

1. Да се изключи друга болест, която може да имитира остеопороза (например остеомаляция, миеломна болест и други)
2. Да се определят причините и допринасящите фактори
3. Да се оцени тежестта на остеопорозата и фрактурния риск
4. Да се избере най-подходящото лечение

5. Да се измерват показатели за мониториране на лечението

Процедурите, които могат да допринесат за изпълнение на тези цели, включват:

1. Поставяне на диагноза – например DXA или рентгенография
2. Откриване на причините – например изследване на хормони
3. Диференциална диагноза: например серумна електрофореза – за миелом, серумен калций и алкална фосфатаза – за остеомаляция. В таблица 4 са изброени необходимите рутинни процедури при остеопороза.

Таблица 4. Рутинни процедури при остеопороза

Table 4. Routine measurements in osteoporosis

Рутинни процедури Routine measurements	Допълнителни изследвания Special investigations
Анамнеза и физикален преглед Пълна кръвна картина, СУЕ, серумни калций, фосфати, албумин, креатинин, алкална фосфатаза и чернодробни ензими Латерография на торакален и лумбален гръбнак Костна денситометрия (DXA)	Вертебрална морфометрия Маркери на костен обмен

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова А-М, М. Боянов, С. Захариева и сътр. Фармакоикономически анализ на лечението на остеопорозата в България 2007 год.

2. Kanis JA, N. Burel, C. Cooper et al.: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.

3. Kanis JA, O. Johnell, A. Oden, et al.: Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11:669-674.

4. Kanis JA, O. Johnell, A. Oden, et al.: Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-995.

5. Marshall D, O. Johnell, H. Wedel. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312:1254-1259.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Михаил Боянов

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. M. Boyanov

Endocrinology Clinic, University Hospital Alexandrovsk, 1, G. Sofiiski str., Sofia 1431
Phone: (02) 9230 784
e-mail: boyanov@alexandrovaska-hospital.bg

Европейско Ръководство за диагностика и лечение на остеопорозата при постменопаузални жени (IOF/NOF'2008) – лечение на остеопорозата

Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София

European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women'2008 – Treatment of Osteoporosis

Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia

Резюме

Решение за лечение се взема на базата на вероятност от фрактура, ефикасност, цена и странични ефекти на лечението, както и от желанието за плащане. Всичко това е различно в отделните страни и съответно дава и различията между тях.

Понастоящем няма унифицирано приета политика за популационен скрининг в Европа за идентифициране на болни с остеопороза или на тези с повишен риск от фрактури. При отсъствие на такава политика стратегията за „откриване на отделен случай“ се базира на клиничните рисковни фактори. Те са: възраст, пол, нисък индекс на телесна маса, предшестваща фрактура, фамилност с бедрена фрактура, хронично лечение с глюкокортикоиди, тютюнопушене, алкохолизъм, вторична причина за ос-

Abstract

Decisions about the need for treatment depend not only upon the fracture probability, but also the efficacy, costs and side effects of treatment and willingness to pay. All these differ between countries, so that intervention threshold will differ accordingly.

At present there is no universally accepted policy for population screening in Europe to identify patients with osteoporosis or those at high risk of fracture. In the absence of such policies, patients are identified opportunistically using a „case-finding“ strategy on the finding of a previous fragility fracture or the presence of significant risk factors. They are: age, sex, low body mass index (<19 kg/m²), parental history of hip fracture, previous fragility fracture, glucocorticoid treatment, current smoking, alcohol intake 3 or more units daily, secondary causes of

теопороза (заболявания, лекарства). Европейската стратегия за „откриване на отделен случай“ включва две действия:

1. Костната минерална плътност (КМП) се измерва - при наличие на следните клинични рискови фактори:

✓ предшестваща остеопорозна фрактура

✓ фамилност с бегрена фрактура

✓ $BM^2 < 19 \text{ kg/m}^2$

✓ продължително орално приложение на глюкокортикоиди

✓ ревматоиден артрит

✓ настоящо тютюнопушене

✓ над 3 единици алкохол дневно

2. Лечение се започва - при T-score $\leq -2,5$ SD

По този прост алгоритъм решението за лечение се взема на базата за вероятност за фрактура, а не на базата на единично измерване на BMD. Алгоритъмът за намиране на отделния случай се базира на взаимодействието между клиничните рискови фактори, възрастта и BMD.

Преди да се включи лечение никога не трябва да се пропуска дори при жени в постменопаузална възраст да се потърсят причини за вторична остеопороза. Най-чести са първичният хиперпаратиреоидизъм и хипертиреоидизъмът, но не бива да се пропускат и възможностите за дефицит на витамин D или вторичен хиперпаратиреоидизъм.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остеопороза, европейска стратегия, лечение

Кумулативният риск в хода на живота на едно лице да има остеопорозна фрактура е 2-4 пъти по-голям у жени, отколкото у мъже. Според локализацията на фрактурата прогнозата в двата пола за бъдещи фрактури е различна (1).

През 2000 година остеопорозните фрактури са 9,0 милиона в света и от тях 2,7 милиона са в Европа. Следователно на

osteoporosis.

1. Bone mineral density will provide in case of presence of some clinical risk factors:

✓ previous fragility fracture

✓ parental history of hip fracture

✓ body mass index $< 19 \text{ kg/m}^2$

✓ chronic glucocorticoid treatment

✓ current smoking

✓ alcohol intake 3 or more units daily

2. Treatment initiate in case of BMD T-score $\leq -2,5$ SD

These simple algorithm illustrates the advantage to patients is not using a single T-score value to judge suitability for treatment as has been widely practiced in Europe. These algorithm show that the presence of clinical risk factors and age modulate risk and reinforces the view that treatment should be directed on the basis of fracture probability, rather than on a BMD threshold.

Prior to initiating treatment, patients (including postmenopausal women) should be evaluated for secondary causes of osteoporosis. Most frequently reasons are hyperparathyroidism, hyperthyroidism, vitamin D deficiency or secondary hyperparathyroidism.

KEY WORDS: osteoporosis, European strategy, treatment

Европа се пагат 34,8% от всички фрактури в света. Тези фрактури струват на Европа 36 милиарда Евро (3). Сегемнагесет милиарда щатски долара годишно са разходите за остеопорозни фрактури в САЩ за 2005 година. Бегрените фрактури са 14% от всички фрактури, но за тях се изразходват 72% от средствата за фрактури. Поради застаряване на населението броят

Таблица 1. Честота на фрактурите (%) при двата пола, за кавказка популация, над 50-годишна възраст

Table 1. Prevalence of fractures (%) in two sex, Caucasian, over 50-years old

Вид фрактура	Мъже	Жени
Дистална предмишница	4,6 %	20,8%
Бедро	10,7%	22,9%
Гръбнак	8,3%	15,1%
Проксимален хумерус	4,1%	12,9%
Други	22,4%	46,4%

Смъртността след голяма остеопорозна фрактура е по-голяма при мъжете в сравнение с жените (2).

Таблица 2. Смъртност след остеопорозна фрактура при жени и мъже

Table 2. Mortality after osteoporosis fracture in women and men

Тип фрактура	Жени	Мъже
Проксимален фемур	2,2	3,2
Прешлен	1,7	2,4
Друга голяма	1,9	2,2
Друга малка	0,8	1,5

на бедрените фрактури и разходите за тях се прогнозира да нарастнат 2 до 3 пъти през 2040 г (4).

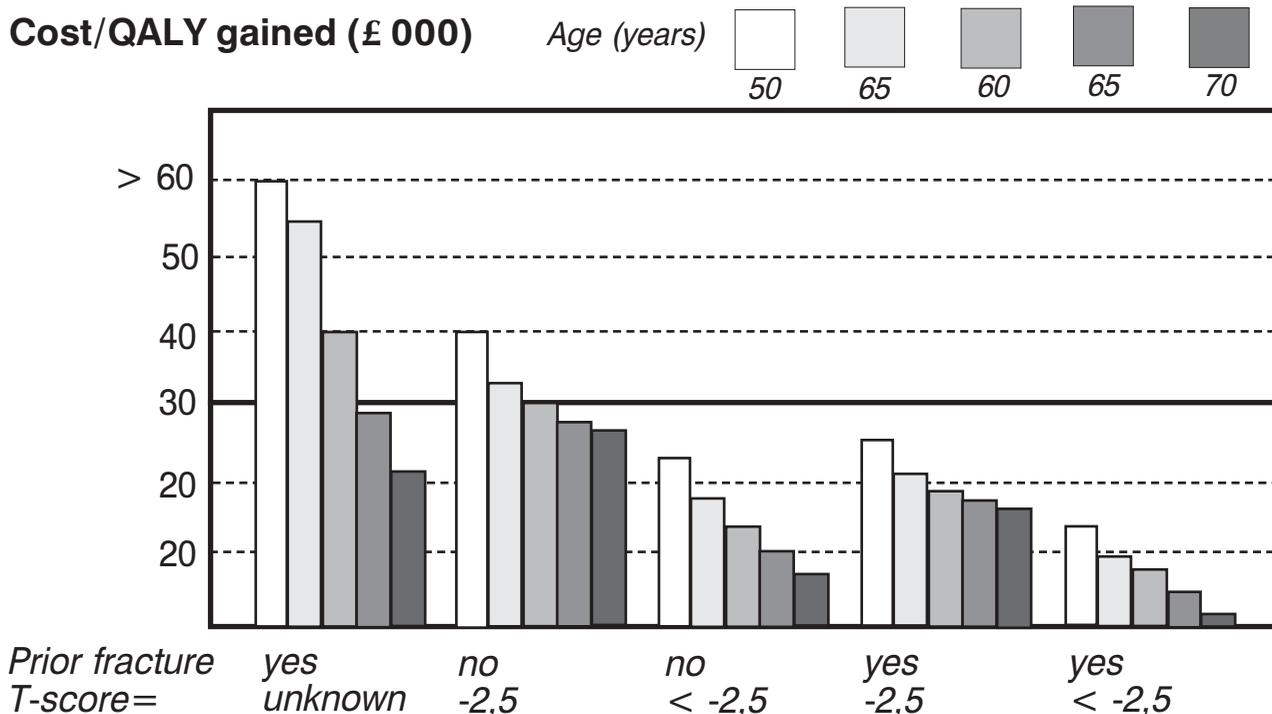
Кога да лекуваме според съотношението цена-ефективност?

При жени с предшестваща фрактура и без да ни известен резултата от костната минерална плътност (BMD) лечение може да се започне над 65-годишна възраст, за да бъде добро съотношението цена-ефективност. При жени с доказана остеопороза (T-score $\leq -2,5$ SD на femoral neck) же да се започне над 60-годишна възраст,

без предшестваща фрактура лечение мога да бъде добро съотношението цена-ефективност. При жени с доказана остеопороза (T-score $\leq -2,5$ SD на femoral neck) с предшестваща фрактура лечение може да се започне на всякаква възраст и то ще бъде с добро съотношението цена-ефективност. Всичко това илюстрира важният ефект на комбинираните независими индикатори за риска от фрактури и второ добре трябва да се разбере, че само по данните от BMD без да се направи оценка на наличните в конкретния случай клинични рискови фактори не може да се включва лечение (3), фигура 1.

Фигура 1. Цена-ефективност на лечението при 50-70-годишни жени при наличие или отсъствие на предшестваща фрактура и остеопороза. Плътната хоризонтална линия показва прага за цена-ефективност (30 000 GBP = 43 000 Euros)

Figure 1. Cost-effectiveness of treatment in women aged 50-70 years, by the presence or absence of a prior fracture and osteoporosis. The solid horizontal line indicates the threshold for cost-effectiveness (30 000 GBP = 43 000 Euros)



Съотношението цена-ефективност за лечението на остеопорозата е добро при всички в популацията с изключение на 50-годишните жени без предшестваща вертебрална фрактура, тъй като средният фрактурен риск е относително нисък в тази възрастова група. Във всички останали случаи цената за QALY е под 63 000 евро.

Решение за лечение се взема на базата на вероятност от фрактура, ефикасност, цена и странични ефекти на лечението, както и от желанието за плащане. Всичко това е различно в отделните страни и съответно дава и различията между тях (5). Как да открием отделния случай или „case-finding“ – стратегия за идентифициране на болни с остеопороза респективно на бол-

ните с висок фрактурен риск. Понастоящем няма унифицирано приета политика за популационен скрининг в Европа за идентифициране на болни с остеопороза или на тези с повишен риск от фрактури. Стратегията за „откриване на отделен случай“ се базира на клиничните рискови фактори. Кои са те? Възраст, пол, нисък индекс на телесна маса, предшестваща фрактура, фамилност с бегрена фрактура, хронично лечение с глюкокортикоиди, тютюнопушене, алкохолизъм, вторична причина за остеопороза (заболявания, лекарства). Европейската стратегия за „откриване на отделен случай“ включва две действия:

1. Костната минерална плътност (КМП) се измерва – при наличие на следните клинични рискови фактори:

- ✓ предшестваща остеопорозна фрактура
 - ✓ фамилност с бегрена фрактура
 - ✓ $BM^2 < 19 \text{ kg/m}^2$
 - ✓ продължително орално приложение на глюкокортикоиди
 - ✓ ревматоиден артрит
 - ✓ настоящо тютюнопушене
 - ✓ над 3 единици алкохол дневно
2. Лечение се започва – при T-score $\leq -2,5$ SD

По този прост алгоритъм решението за лечение се взема на базата за вероятност за фрактура, а не на базата на ед-

Преци да се включи лечение никога не трябва да се пропуска дори при жени в постменопаузална възраст да се потърсят причини за вторична остеопороза. Най-чести са първичният хиперпаратиреоидизъм и хипертиреоидизмът, но не бива да се пропускат и възможностите за дефицит на витамин D или вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Общи грижи за остеопорозата

1. Двигателна активност и падания
 2. Хранене
- Достатъчен белтъчен прием е необходим

Таблица 3. Заболявания, свързани с вторична остеопороза и изследвания за доказването им

Table 3. Diseases related with secondary osteoporosis and their proved tests

Заболяване	Изследвания
хиперпаратиреоидизъм	Ca, P, АФ, РТН, 25(OH)D, бъбречна функция
хипертиреоидизъм	TSH, FT4, FT3
хиперкортизолизъм	Кортизол, АСТН, супресия с Дексаметазон
хипогонадизъм пролактином	Estradiol, LH, FSH, testosterone, SHBG prolactin
Захарен диабет тип 2	Кръвна захар на гладно, глюкозен толеранс, HbA_{1c}
Ревматоиден артрит	ESR, rheumatoid factor, antinuclear antibodies
Левкемия	Пълна кръвна картина, ESR
Мултиплен миелом	Електрофореза на серумен белтък, урина за белтък на Бенсе-Jones
Таласемия	Пълна кръвна картина, електрофореза на хемоглобин
Чернодробни заболявания	Чернодробна функция

нично измерване на BMD. Алгоритъмът за намиране на отделния случай се базира на взаимодействието между клиничните рискови фактори, възрастта и BMD (6).

за поддържане на мускуло-скелетната система и особено в периода след остеопорозни фрактури. Корекцията на лошия белтъчен прием при болни с бегрена фракту-

ра ще подобри клиничния ход на заболяването и ще намали усложненията и болничния престой. Най-кратката препоръка за възрастните лица е: 1000 mg/дневно калций + 800 IU/дневно vit D + 1g/kg телно/дневно белтък.

Базисни грижи за остеопорозата

1. Калций – При здрав човек целостта на костната маса се поддържа като приблизително 6 mmol калций влизат и респ. напускат скелета всеки ден. Плазменото ниво на калция се регулира от паратхормона (PTH), витамин D и неговите деривати, които влияят на ниво бъбрек, скелет и черва. Самостоятелната калциева суплементация

витамин D (25 nmol/l) имат 1/3 от жените >60 г. (9). При серумно ниво на 25(OH)D от 100 nmol/l нивото на PTH спада с 47% и няма не-вертебрални фрактури. При серумно ниво на 25(OH)D от 63 nmol/l нивото на PTH не спада и има не-вертебрални фрактури. За да поддържа нисок фрактурен риск трябва да има дневен прием на витамин D от 800 IU, което ще поддържа серумен 25(OH)D >80 nmol/l или 32 ng/ml. Дефицитът на витамин D повишава фрактурния риск чрез намаление на костната здравина и нарушение в мускулната функция, което повишава риска от падане.

Рецептори за 1,25(OH)2D3 има в мускулните клетъчни мембрани за регулация

Таблица 4. Количества калций за адекватна субституция в различните възрастови групи (Leboff MS. et al. Osteoporos Int. Sep 2008;19(9):1283-1290).

Table 4. Quantity calcium for adequate substitution in different age groups

Възраст	Количество (mg/дневно)
9-18 годишни и кърмещи жени	1300
19-50 години	1000
над 50 години	1200
горна допустима граница за субституция	2500

ция е неефективна за превенция на костната загуба в първите 5 години от настъпване на менопаузата, когато доминират ефектите на естрогеновия дефицит и други хормонални промени (7).

Витамин D

Дефицитът на витамин D намалява ефикасността на антиостеопорозното лечение. Серумният 25(OH)D отразява най-добре статуса на витамин D (полуживот – 2 седмици). Общоприето е при серумно ниво на 25(OH)D от 25 nmol/l да се говори за дефицит, при 50-75 nmol/l – за субоптимално ниво и при 100-125 nmol/l за оптимално ниво. Оказва се, че 2/3 от постменопаузалните жени имат субоптимално ниво на витамин D (50-75nmol/l), а дефицит на

транспорта на Ca и P, както и в ядрата на мускулните клетки, където те играят роля при производството на енергия за мускулната контракция. Допълнително мускулните клетки могат локално да конвертират 25(OH)D в 1,25(OH)2D3.

Чрез VDR (рецептори за витамин D) в мускулните клетки 25(OH)2D3 реализира следните ефекти (9):

↑ синтез на нови белтъци в мускулните клетки

↑ растеж на мускулни клетки

↑ брой и размер на мускулните фибри

↑ мускулно-скелетна функция

↓ с 49% риска от падания при жени (неутрален ефект при мъже)

Рискът от падане нараства с напредване на възрастта при двата пола. При жените от 30% на 65-69г рискът нараства на

50% за 75-80-годишните. За мъжете от 23% на 65-69г рискът нараства на 30% за 75-80-годишните. Дефицитът на витамин D е един от многобройните рискови фактори за падания при възрастни хора. След 1 г. субституция с витамин D+калций рискът от падане намалява с 50% в сравнение с лицата субституирани само с калций.

Клиничната проява на остеопорозата е счупването, което е свързано с повишена болестност и смъртност. По тази причина вниманието е насочено към идентифицирането на болни с повишен риск от фрактури. Костната маса е важен компонент в риска от фрактури, но и други отклонения в скелета са отговорни за неговата крехкост. Склонността към падане, силата на удара са извън-скелетни фактори допринасящи за фрактурния риск. Сред факторите на околната среда, причина за падания са: лошо осветление; препятствия по пътя за ходене; липса на помощни гръжки в банята; лоши метеорологични условия – хлъзгава повърхност; медицински рискови фактори; напреднала възраст;

аритмии; женски пол; лошо зрение или ползване на бифокални очила; незагържане на урина, налагащо прибързани действия; предшестващо падане; ортостатична хипотония; нарушения в движението; лекарствена (наркотични аналгетици, антиконвулсанти, психотропни; депресия; намалени умствени способности; намалени познавателни умения; страх, тревога или възбуденост; дефицит на витамин D (serum 25(OH)D <30ng/ml=75nmol/l); малнутриция; нервно-мускулни рискови фактори; лош баланс; мускулна слабост; кифоза; намалена сила за движения; страх от падане.

Основни фармакологични средства за остеопороза

Най-често използваните медикаменти в Европа са: Бифосфонати (Alendronate, Risedronate, Ibandronate), SERM's, Strontium ranelate, PTH.

Антифрактурна ефикасност на най-често използваните за лечение на постменопаузалната остеопороза препарати според рандомизираните контролирани проучвания:

Таблица 5. Ефект върху вертебралния и невертебралния фрактурен риск на най-често прилаганите средства за постменопаузална остеопороза (данни от рандомизирани контролирани проучвания)

Table 5. Antifracture efficacy of the most frequently used treatments for postmenopausal osteoporosis (from randomized controlled trials)

препарат	Ефект върху вертебралния фрактурен риск		Ефект върху не-вертебралния фрактурен риск	
	остеопороза	Доказана остеопороза*	остеопороза	Доказана остеопороза*
Alendronate	+	+	NA	+(вкл. hip)
Risedronate	+	+	NA	+(вкл. hip)
Ibandronate	NA	+	NA	+b
Zoledronate	+	+	NA	NA (+)c
HRT	+	+	+	+
Raloxifene	+	+	NA	NA
Teriparatide, PTH	NA	+	NA	+
Strontium ranelate	+	+	+(вкл. hip)	+(вкл. hip)

NA – няма налични доказателства

+ – ефективно лекарство

a – жени с предшестваща вертебрална фрактура

b – само за подгрупа болни (post-hoc analysis)

c – смесена група от болни с и без фрактури

Бифосфонатите са аналози на пирофосфата със силен афинитет към костния апатит. Потентността на отделните бифосфонати зависи от дължината и структурата на страничната им верига. Те инхибират костната резорбция чрез намаление в активността на остеоκласта и повишение в апоптозата му. С терапевтичното намаление на високия костен търновер:

- ✓ ↑ костната маса
- ✓ ↓ кортикалната порозност
- ✓ запазват се трабекуларните връзки
- ✓ ↑ времето за минерализация

Всичко това допринася за костната здравина. Скелетът бързо поема над 50% от абсорбираните бифосфонати. Останалото количество непроменено се екскретира от бъбрека за часове. Бифосфонатът остават на костната повърхност за няколко седмици преди да се „зацуда“ в костта, където е биологически инертен. Така навлязал в костта бифосфонатът остава там за няколко години и бавно се освобождава. Бифосфонатите са препарати от първа линия за лечение на постменопаузалната остеопороза – Alendronate (Fosamax™), Risedronate (Actonel™), Ibandronate (Boniva™), Zoledronate (Aclasta) (10, 11). Alendronate 70 mg/w и Risedronate 35 mg/w са най-често прилаганите бифосфонати в света (3).

Alendronate намалява:

- с 50% трите фрактури при жени с предшестващи фрактури
- с 30% клиничните фрактури при жени без предшестващи фрактури и hip BMD T-score <-2.5 SD;

Risedronate намалява:

- с 40-50% верт. фрактури при жени с предшестващи фрактури
- с 30-36% не-верт. фрактури при жени с предшестващи фрактури
- при възрастните жени (над 70 г) намалява с 30% риска от бедрени фрактури; Ibandronate 2,5 mg/дневно намалява риска от вертебрални фрактури с 50-60%, докато ефект върху не-вертебралните фрактури е налице само при жени с BMD T-score <-3 SD.

Месечно приложения Ibandronate 150 mg увеличава КМП в по-голяма степен в сравнение с ежедневно приложения и има по-уразен ефект по отношение на костните метаболити.

Zoledronate 5 mg/годишно намалява със 70% риска от вертебрални фрактури и с 40% риска от бедрени фрактури.

Селективни естроген-рецепторни модулатори (SERM's) – Raloxifene

Проучването MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) е основното проучване доказало ефектите на препарата срещу плацебо. За 3 години Raloxifene намалява фрактурите на гръбнака (12).

✓ с 55% при жени без предшестващи вертебрални фрактури и

✓ с 30% при жени с >1 предшестваща вертебрална фрактура.

Raloxifene не намалява бедрените фрактури и тези на китката. Следователно той не е подходящ за жени с висок риск от не-вертебрални фрактури (13).

✓ Raloxifene има благоприятен ефект на върху риска от рак на млечната жлеза, който намалява със 76%.

✓ в RUTH study се оказа, че Raloxifene няма ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и честотата на коронарната съдова болест и инсулт.

✓ Страничните ефекти са венозният тромбоемболизъм, горещите вълни и крампите на краката.

Хормон-заместващо лечение (ХЗЛ)

Естрогените намаляват повишения костен търновер предизвикан от менопаузата, превентира костната загуба на всички скелетни места според възрастта и продължителността на лечението. Естрогените намаляват риска от вертебрални и не-вертебрални фрактури с около 30% (вкл. бедрени). Когато се прекрати лечението с Естрогени, костната загуба достига размера след менопаузата, но фрактурният риск остава нисък още няколко години. Women's Health Initiative показва, че рисковете от продължителното приложение на

ХЗЛ са по-големи от ползите:

- ✓ с 30% повишен риск от ИБС
- ✓ с 30% повишен риск от рак на млечната жлеза
- ✓ с 40% повишен риск от инсулти

Допуска се съучастие на medroxyprogesterone acetate, тъй като при приложението само на Естрогени не се доказва повишен риск от ИБС и от рак на млечните жлези. В повечето страни ХЗЛ се прилага само при изразен климактеричен синдром и то във възможно най-малки дози и за ограничен период от време. ХЗЛ не се препоръчва като първа линия препарати за превенция и лечение на остеопорозата.

Стронций ранелат

Стронций ранелат има двоен ефект: инхибира костната резорбция и стимулира формирането. Това предполага, че този препарат може да декуплира процеса на костно ремоделиране, когато се прилага за лечение на остеопорозата. Фрактурната ефикасност на Стронций ранелат за вертебрални и не-вертебрални фрактури е в много широки граници – от болни с остеоопорозно болни с и без предшестващи вертебрални фрактури. Намаление в честотата на бедрените фрактури е доказано при жени над 74 г. с ниска костна плътност на бедрената шийка. Намалението в честотата на фрактурите след приложение на Стронций ранелат е подобно по размер след приложение на перорални бифосфонати, както по отношение на вертебралните, така и на не-вертебралните фрактури.

Прилага се ежедневно 2 g прахче 2 часа след хранене преди лягане, разтворено в чаша с вода (намалено усвояване на препарата след храна и мляко). Странични ефекти след Стронций ранелат:

1. Преходни и леки – изчезват до 3 месеца след започване на лечението – гадене, диария
2. Венозен тромбоемболизъм, но не е намерена причинна връзка със Стронций

ранелат и регулаторните органи не посочват ВТЕ като контраиндикация за приложение на препарата. Но все пак препоръчително е Стронций ранелат да се ползва с повишено внимание при пациенти с риск от ВТЕ или с анамнеза в миналото за него.

Пептиди от фамилията на паратхормона (PTH)

Трайната ендогенна продукция на PTH води до намаление предимно на кортикалната кост. Интермитентното приложение на PTH води до повишение в броя и активността на остеобластите, повишение в костната маса и подобрене в костната архитектура на трабекуларната и кортикална кост. Контраиндикации за приложение на PTH:

- ✓ предшестваща хиперкалциемия
- ✓ хиперпаратиреозидизъм
- ✓ болестта на Paget
- ✓ неяснено повишение на AP
- ✓ злокачествено заболяване на костите
- ✓ костни метастази

Изследвания при новородени пълхоове с много високи дози Teriparatide са показали висока честота на остеосаркома. За лечение на остеопорозата се ползват: (1-34) N-terminal fragment (Teriparatide) – 20 µg/дневно и интактната молекула (1-84) – 100µg/дневно. Лечението се провежда 18 до 24 месеца и ефектът персистира до 30 месеца след прекратяване на лечението (Teriparatide).

Други фармакологични интервенции

Калцитонинът от съомга е около 40-50 пъти биологично по-активен отколкото човешкия. Клиничните проучвания са правени основно с калцитонин от съомга. 200 IU назален = 50 IU инжекционен Калцитонинът умерено повишава костната минерална плътност в гръбначния стълб и вероятно намалява риска от вертебралните фрактури, но не е ясен размерът на това намаление (3). Калцитонинът има аналгетичен ефект при остра вертебрална фрактура.

Комбинирано или последователно лечение:

1. два или повече инхибитора на костната резорбция

✓ по-изразено намаление в костната резорбция и

✓ по-голямо увеличение в костната минерална плътност

Проучванията не доказват различия в честотата на фрактурите в тези две отделни лечебни групи.

2. инхибитор на костната резорбция и анаболен агент

✓ ХЗЛ + бифосфонат (по-силно намалява костния търновер)

✓ SERM's + бифосфонат

Комбинацията е под въпрос относно ефективността за намаление на фрактурния риск и фармако-икономическата нецелесъобразност. Важен въпрос е дали комбинирането на антирезорбтивен и анаболен агент ще доведе до по-добри резултати като се работи по няколко механизма на действие върху костта за предотвратяване на фрактурите. Трябва да се отбележи, че няма синергизъм в действието на Терипаратид и Алендронат. Смята се, че лечението с Терипаратид трябва да се провежда самостоятелно, а не заедно с бифосфонат. След лечение с РТН приложението на инхибитор на резорбцията потенцира постигнатото по време на лечението с РТН. Болни предозирани с инхибитори на костната резорбция, които не са постигнали пълен терапевтичен отговор, са добри кандидати за лечение с анаболни агенти, като след 6 месеца настъпва повишение в костната минерална плътност след предшествашо лечение с Алендронат и последващ Терипаратид.

Повишение в костния търновер след включването на Терипаратид при болни лекувани преди това с антирезорбтивни агенти е подобно на това наблюдавано при болни не-лекувани до момента.

Спиране на лечението с Алендронат може да се предприеме след 3-6 години при лекуване и умерено тежките случаи, но то трябва да продължи при болните с по-висок фрактурен риск (14).

Кога се изчерпва ефектът от лечението?

Отговорът е подобен при спиране на бета-блокери, инсулин или Левотироксин. Скоро след спиране на лечението не се отбелязват повече благоприятните му ефекти. Става дума за хронично поддържащо лечение.

При бифосфонатите нещата стоят по-различно, тъй като те акумулират в скелета и остават там за няколко години. Депата от препаратите не са на костната повърхност, не са в наличност и не инхибират остеоокласната активност. В хода на ремоделирането бифосфонатът се освобождава от депата, което позволява „рециклиране“ на препаратите и поддържане на метаболитните му ефекти. Бифосфонатите влияят и върху остеоцитите – функцията и апоптоза и тези ефекти са свързани със складирането на препаратите в костта.

Непридържането към лечението е широко разпространен здравен проблем. Оценено е, че само около 50% от болните спазват предписаното лечение, а малка част дори не купуват предписаното лекарство. Колкото е по-дълго лечението, толкова и по-малко е придържането към него. Болните с лошо придържане към лечението имат и по-лоши резултати:

✓ по-малко намаление в размера на костния търновер

✓ по-малко повишение в костната минерална плътност

✓ значимо повишение в риска от фрактури

Две са причините за съществуването на този голям товар върху общественото здравеопазване (15).

1. Повечето лица с остеопорозни фрактури остават недиагностицирани и нелекувани.

2. Сред идентифицираните лица с фрактурен риск още в първата година 50% са с:

✓ лош комплайанс (нарушава се предписаната доза или схема на лечение)

✓ лошо придържане към лечението (спиране на лечението преди определено

ното време).

Compliance (синоним: *Adherence*) – обхват при който болният действа в съгласие с предписания интервал, доза и лечебен режим. Комплайанс = броя на взетите дози: броя предписани дози.

Persistence – акумулираното време от началото на лечението до прекратяване на лечението, измерено чрез параметъра време. Подобрението в придържането към лечението при остеопороза се постига чрез ефективна комуникация между болен/лекар и интензивно мониториране на болния с цел ранно идентифициране на болните с намалено придържане към лечението. Болните трябва да бъдат запознати с очакваните положителни резултати:

- ✓ намален риск от фрактури
- ✓ подобро качество на живот

Измерването на костните маркери или на костната минерална плътност (BMD) заедно с подробно обяснение как тези измервания са свързани с намалението в риска от фрактури окуражава болните да се придържат към лечението си. Използването на лесни за изпълнение програми също подобрява придържането към лечението.

Проследяване на ефекта от лечението

Измерване на бедро или гръбнак е „златният стандарт“ за оценка на костната минерална плътност (BMD). Трябва да се изчака промяната в BMD да надвиши най-малката значима промяна, която е специфична за:

- ✓ апарата
- ✓ популацията
- ✓ измерваното място
- ✓ работата на технолога

Повторното измерване се прави след 2 години на централна DXA (4). Използването на pDXA, pQCT, QUS не са подходящи за мониториране на отговора при лечение, защото периферните скелетни места не отговарят със същия размер като гръбнака и бедрото на лечението.

След 1 г. лечение с Alendronate се отчита, че при снижение на bone-specific AP <30%

фрактурният риск намалява по-слабо, отколкото при снижение >30%. Следователно при по-голямо снижение в bone-specific AP на първата година се прогнозира и по-голямо намаление в кумулативния фрактурен риск (FIT).

Задачи на диагностичния алгоритъм при изследване на болни с остеопороза:

1. Да се изключи заболяване, което може да имитира остеопороза „остеомалация“
2. Да се изяснят причините за остеопорозата и вторичните фактори
3. Да се оцени тежестта на остеопорозата, за да се определи прогнозата на заболяването т.е. рискът от последващи фрактури
4. Да се проведе изходно измерване за последващото мониториране на лечението
5. Да се подбере най-подходящата форма на лечение

Ако трябва да обобщим подхода на клинициста при намиране на случаи с остеопороза, то вниманието му трябва да се насочи към постменопаузалните жени и мъже над 50 години съгласно Препоръките на Американската остеопорозна фондация от 2008 година (16):

1. Консултацията относно риска от остеопороза и свързаните с нея фрактури
2. Изследвания за вторични причини за това заболяване
3. Препоръка за адекватен прием на калций (поне 1200 mg/дневно с храната и само при необходимост добавка на медикамент) и на витамин D (800-1000 IU/дневно витамин D3)
4. Препоръка за ежедневни физически упражнения за укрепване на мускулатурата с цел намаление на риска от падания и фрактури
5. Отказ от тютюнопушене и ексцесивен алкохолен прием
6. При жени ≥ 65 години и мъже ≥ 70 години препоръка за измерване на BMD
7. При постменопаузални жени и мъже >50 години препоръка за измерване на BMD

при наличие на рискови фактори

8. Препоръка за измерване на BMD при лица с фрактури, за да се оцени тежестта на заболяването

9. Включване на лечение при лица с бегрена или вертебрална фрактура (клинична или морфометрична)

10. Включване на лечение при лица с BMD T-score $\leq -2,5SD$ femoral neck, total hip, spine измерено на DXA, след подходяща преценка за вида на препарата.

11. Включване на лечение при постменопаузални жени и мъже ≥ 50 години при доказана остеопения (BMD T-score-1,0 до -2,5SD) на femoral neck, total hip, spine измерено на DXA, и 10-годишна вероятност за бегрена фрактура $\geq 3\%$ или вероятност за голяма остеопорозна фрактура $\geq 20\%$ изчислени на базата на модела на СЗО за абсолютния фрактурен риск.

12. Разрешени за профилактика и лечение на остеопорозата са: бифосфонатите (Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate), Calcitonin, Estrogens, Raloxifene, PTH 1-34 и PTH 1-84.

13. BMD тестването да се извършва в DXA центрове с осигурен качествен контрол на измерванията, за да се провежда адекватно мониториране на костната загуба (препоръчва се на 2-годишен интервал). За болни, провеждащи медикаментозно лечение, контролът се провежда на интервал от 2 години.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlung-Johnell I, Dawson A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*, 2000;11:669-674.
2. Center JR et al, Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women. *Lancet* 1999; 353:878-882.
3. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas P.D, Reginster J-Y. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, *Osteopor Int* 2008.

4. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, *National Osteoporosis Foundation*, 2008.

5. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Centre for Metabolic Bone Diseases, *University of Sheffield, UK* 2007, page 43.

6. Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005, 36:22-31.

7. NCQA. HEDIS 2008 Summary of Measures, Product Lines and Changes. www.ncqa.org/Portals/0/HEDIS-QM/HEDIS2008/2008_Measures.pdf. 2008.

8. Leboff MS. et al. *Osteoporos Int*. Sep 2008; 19(9):1283-1290.

9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004, 28: 1999-2006.

10. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002,359: 2018-2026.

11. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005,16:239.

12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999, 282(7):637-645.

13. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P. et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006, 355:125-137.

14. McClung M.R. Biphosphonate Therapy: To Stop or Not to Stop? *BoneKey-Osteovision* 2007 Feb;4(2):78-82.

15. Seeman E, Compston J, Adashi J, Brandi M.L, Cooper C. et al. *Osteoporosis* 2007, 18:711-719.

16. National Osteoporosis Foundation, *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*, 2008, page 4-5.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет-София

Тел: (02) 987 15 53

e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical
University – Sofia, 6, Damian Gruev str, Sofia 1303

Phone: (02) 987 15 53, e-mail:

anmarbor@yahoo.com

Консенсус на Европейската група за тиреоасоцирана орбитопатия относно лечението на Т А О

Б. Лозанов

Клиничен център по ендокринология, МУ София

Consensus of the European Group on Graves' Orbitopathy on the Management of GO

B. Lozanov

Clinical Centre of Endocrinology, Medical University Sofia

Резюме

Тиреоид-асоцираната орбитопатия (ТАО) е най-значимата екстратиреоидна проява на Базедовата болест, чието лечение изисква координирани усилия от ендокринолози и офталмолози, насочени към оптимално коригиране на тиреоидната дисфункция и на очните прояви. Всички болни, с изключение на леките случаи, трябва да бъдат насочени към специализирани клиники и центрове. Основни изисквания са най-бързото постигане на стабилно еутиреоидно състояние и забрана на тютюнопушенето (активно или пасивно). При лечението на тежките форми първи метод на избор е пулс-терапията с интравенозно прилагане на метил-преднизолон

Abstract

Thyroid-associated orbitopathy (TAO) is a most important extrathyroidal autoimmune manifestation of Graves' disease. Its treatment requires coordinated efforts of endocrinologists and ophthalmologists in respect to thyroid dysfunction and eye manifestation. All patients need to be referred by physicians with particular expertise in the field or in specialist centres, except for the mildest cases. The basic requirement is a prompt restoration and maintaining of euthyroidism. Cigarette smoking (active or passive) should be forbidden. Puls therapy with high doses methyl-prednisolon (MPS) i.v. is a first-line of choice of treatment in severe cases. If the response is poor and sight threatening features persist after 1 – 2 weeks a urgent orbital decom-

във високи дози. При липса на задоволителен ефект и застрашаване на зрението трябва да се предприеме своевременна гекомпресивна орбитотомия. При средно-тежките активни форми се провежда пулс терапия с метил-преднизолон – самостоятелно или в комбинация с телегаматерапия, чиято ефективност е 80%. Прилагането на преднизолон перорално в начални дози до 100 мг дневно е ефективно в около 50% от случаите и е свързано със значителен риск за странични ефекти, включително остеопороза. При неактивните форми на ТАО не е необходимо КС лечение или ТГТ. В съображение идват рехабилитационни мерки и хирургическо коригиране на очевдвигателните нарушения с диплопия или силно изразен екзофтальм (орбито-гекомпресия, пластика на очните мускули и/или на клепачите). В тези случаи приложението на локални средства, които се използват и при по-тежките форми. Във всички случаи са необходими наблюдение и контрол с оглед евентуално обостряне или прогресиране на проявите представляващи индикация за лечение с кортикостероиди.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидасоцирана орбитопатия (ТАО), лечение, eugogo- консенсус

Тиреоидасоцираната орбитопатия (Graves' orbitopathy, GO) е най-честата и клинично значима екстратиреоидна проява на Базедовата болест (ББ). Тя може да се развие също при хипотиреоидни и еутиреоидни лица с тиреоидит на Хашимото, като началото и еволюцията ѝ зависят от редица фактори – тиреоидния функционален статус, прилагания лечебен метод, тютюнопушене и др. (6,9) Оптималното ѝ лечение изисква координиран подход насочен към тиреоидната дисфункция, както и към наличните очни прояви. При всички

pression should be undertaken. In moderate forms of TAO which are active the puls therapy with MPS is indicated as independent method or combined with orbital radiation (OR). The response rates in these approaches is about 80% vs 50% than oral glucocorticoid (GC) regimen starting by doses of 80-100 mg prednisolon daily. The latter is connected by frequent side effects including osteoporosis. Patients with inactive or mild TAO don't need any treatment by GC or OR. They require local measures or rehabilitative surgery for correction of eye muscle disturbances with diplopia or profound exophthalmos. Expectant strategy and control in these patients are recommended for eventually exacerbation of TAO which may be indicated for an active treatment.

KEY WORDS: Graves' Orbitopathy, treatment, eugogo-consensus

случаи с ТАО, с изключение на най-леките, лечението трябва да се определи и ръководи от специалисти с достатъчен опит по този проблем (ендокринолози, офталмолози), а при възможност в съответни специализирани центрове. Особено внимание и неотложни мерки са задължителни при болни с неясни нарушения във визуса и в цветното зрение, с данни за сублуксация на булбусите, лагофтальм и засягане на роговицата.

Лечение на хипертиреоидизма при болни с ТАО. Основно изискване е бързо

постигане и поддържане на стабилно еутиреоидно състояние при болните с хипер или хипотиреоидизъм. Задължително е честото мониториране на хормоналния тиреоиден статус (през 4-6 седмици в началните фази на лечението), тъй като недостатъчният контрол и неадекватната компенсация на тиреоидната дисфункция се асоциират много по-често с тежки, прогресиращи форми на ТАО (2).

Не са доказани определени предимства на различните тиреостатични препарати или режими, а също и типа на хирургическата интервенция (субтотална или тотална аблация на жлезата). Около 15% от пациентите с активна ТАО, които се лекуват с радиоiod, влошават предшестващите прояви на ТАО през първите 6 месеци след приема на лечебната доза. Това може да бъде избегнато чрез перорално лечение с кортикостероиди (КС) в доза 0,3 - 0,5

мг преднизолон (кг тел. тегло) 24ч, включен от 3-ия ден след приема на радиоiodа, с обща продължителност на курса 2 до 3 месеца. Това изискване отпада при болните с неактивна ТАО. Във всички случаи трябва да се избегне пострадиационния хипотиреоидизъм, като същият бъде адекватно компенсиран с едновременно елиминиране на всички рискови фактори, включително тютюнопушенето.

Тютюнопушене и ТАО. Доказано е, че пушачите развиват много по-често и по-тежки форми на ТАО в сравнение с непушачите при наличие на тясна корелация спрямо дневния брой изпушени цигари (7). В тези случаи рискът за влошаване на очните прояви след радиоiodтерапия е много по-висок, а приложеното медикаментозно лечение не дава очакваните резултати. Прекратяването на тютюнопушенето може да повлияе благоприятно протичане-

Таблица 1. Индекс за клинична активност на ТАО – clinical activity score, CAS (9)

<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанна ретробулбарна болка • Болка при отвеждане погледа надолу или нагоре • Зачервяване на клепачите • Зачервяване на конюнктивата • Оток на клепачите • Оток на карункула и/или пликата • Оток на конюнктивата (хемоза)
Сборът от всички данни определя активността на процеса – CAS Стойност на CAS $\geq 3/7$ говори за активност на ТАО

Таблица 2. Класификация на болните по тежест на ТАО, степени по EUGOGO (1))

<p>1. Тежка, застрашаваща зрението: болни със засягане на зрителния нерв (Dysthyroid Optic Neuropathy, DON) и/или засягане на корнеята (язви, точковидни дефекти). В тези случаи се налага спешно лечение.</p>
<p>2. Средно-тежка към тежка: ако са в активен стадий пациентите изискват лечение с КС, ако са неактивни могат да се обсъжда хирургическо лечение. Такива болни имат една или няколко прояви като: ретракция на клепачите над 2 мм,</p>

то на ТАО и изхода от приложеното лечение. Съществува пълен консенсус относно необходимостта от предоставяне на достатъчна информация на болните по този проблем с цел отстраняване на този рисков фактор, чиято значимост не трябва да бъде пренебрегвана

умерени или изразени промени в меките периорбитални тъкани, екзофталм надхвърлящ 3 мм (по Hertell) нормалните стойности според расата и пола, неконстантна (в някои посоки) или константна (във всички посоки) диплопия. Лечението трябва да се провежда в специализирани звена.

3. **Лека:** налице са един или няколко клинични прояви на ТАО, чийто импакт не изисква лечение с КС: субективни оплаквания от гразнене, сълзотечение, фотофобия, лека ретракция на клепачите (пог 2 мм), леко изразени промени в меките периорбитални тъкани, екзофталм пог 2 мм от нормата, преходна диплопия (само при умора или събуждане). Не е необходимо специализирано лечение относно ТАО, освен:

лубриканти, унгвенти за протекция на корнеята (през нощта), лещи за корекция на диплопията, понякога диуретици. Болните трябва да спят на висока по-твърда възглавница. При изразена ретракция на горните клепачи някои центрове прилагат с ефект Ботулинов токсин.

Лечебни походи при пациенти с ТАО

Изборът на лечбен метод се определя след детайлно изследване на очния статус, оценка на ефекта от предшестващото лечение, еволюцията на промените, както и отражението им върху личния и професионалния статус на индивида (импакт). Изключително важно е да бъдат преценени тежестта и активността на процеса въз основа на приетите критерии (табл. 1 и 2).

Тежките, застрашаващи зрението форми на ТАО, които протичат със засягане на зрителния нерв (dysthyroid optic neuropathy, DON) и/или на роговицата с реална опасност от перфорация на същата, изискват спешно лечение с интравенозно

Фигура 1. Лечение на ТАО (1)

Лека	Средно-тежка		Тежка (застрашаваща зрението)
локално л-ние и наблюдение	АКТИВНА	НЕАКТИВНА	ПУЛС –КС и.в. лош отговор (2 седмици)
стабилна и неактивна	КС и.в.(пулс) (+- ТГТ)*		Спешна декомпресия още активна –КС пулс (+ТГТ)
реhabилитация ?хирург.корекция	стабилна, неактивна	реhabил. -хирургия	Неактивна реhab. хирургия

При всички болни с ТАО трябва да се достигне и поддържа стабилно еутиреоидно състояние, да спре тютюнопушенето, да се прилагат и локални средства Средно тежките и застрашаващи зрението случаи да се насочват към специализ

* ТГТ – телегаматерия

прилагане на високи пулсови дози Methylprednisolon (MPS), последвани обикновено от КС през устата (10). Това се отнася също за случаите със сублуксация на булбусите или блокирането им вследствие тежък лагофталм, при нагъване на хороидеята и нарушения на визуса. Ако в срок 1-2 седмици след пулса не е настъпило значимо подобрение на DON пулсовата доза MPS се повтаря, а при необходимост се предприема оперативна декомпресия на орбитата. Този хирургически метод не е препоръчителен като първи и самостоятелен метод на избор, ако не е предшестван от MPS i.v. При бързо прекратяване на КС може да настъпи обостряне на DON, изискващо поинтензивно КС лечение до постигане на задоволителен ефект. При засягане на роговицата е задължително прилагането на лубриканти на всеки час. Ако липсва задоволителен ефект, особено при изразен лагофталм и развитие на улцерации с риск за перфорация, се прибегва до протективни хирургически процедури (блефарорафия, тарзорафия) или се инжектира ботулинов токсин. В такива случаи е показано също лечение с широкоспектърни антибиотици поради риск от панопталмит и други възпалителни усложнения.

Средно-тежките форми изискват различен подход в зависимост от активността на ТАО (Фиг. 1). При неактивните случаи (CAS \leq) лечение с КС не е показано. В съображение при тях идват някои рехабилитационни хирургически интервенции за корекции на диплопията, ширината на очната цепка или на екзофталма (декомпресивна орбитотомия след 6 месечен неактивен период). При активните форми лечението се провежда с КС. Метод на избор е пулс-терапията, прилагана по различни схеми. Най-често използваните дози метил-преднизолон са 7,5–15 мг/кг/24ч (двукратно, през ден) в интервали през 2 седмици за 2-3 месечен срок (5) или 500 мг веднаж седмично за 6 седмици, последвани от 250 мг за още 6 седмици (3). Кумулативната доза не трябва да надхвърля 8 грама.

Ефективността на този метод 65 – 80%, при относително нисък риск за странични ефекти в сравнение с оралните препарати, чиято ефективност е около 50% (8). Пероралното лечение с преднизолон се прилага от повечето школи с начална доза 100 мг/24 ч (1 мг/кг) през първата седмица и последващо редуциране на дневната доза до 10 мг дн, общо 3 месеца (2,3,6,10). При по-продължителен курс с КС съществува значим риск за кортизон-индуцирана остеопороза, което налага включване на бифосфонати. Съществуват схеми за комбинирано лечение с КС – пулс-терапия с MPS и преднизолон, прилаган в алтерниращи орални дози между отделните пулсови вливания.

Телегаматерия на орбитите (ТГТ)

Прилаганата кумулативна доза е 10 до 20 Gy, фракционирана в 10 дози за период 2 седмици. Толерантността е добра, но в някои случаи може да настъпи временно обостряне на очните прояви, което може да бъде избегнато с включване на КС. Ефективността на този метод е около 60%. Риск съществува при пациенти под 35 год възраст, при тежка артериална хипертония или диабетна ретинопатия; последните са абсолютна контраиндикация за ТГТ. Диабет без данни за ретинопатия се счита за относителна контраиндикация.

При леките форми на ТАО няма индикации за КС лечение и/или ТГТ, Препоръчително е наблюдение и прилагане на симптоматични средства, тъй като в преобладаващия брой от тези случаи очните прояви претърпяват спонтанно обратно развитие.

Рехабилитационните хирургически интервенции включват:

а) декомпресивна орбитотомия (при изразен екзофталм, изявени ретробулбарни болки и кератопатия),

б) операция на очните мускули с оглед корекция на диплопията,

в) стеснение на очната цепка чрез интервенция (удължаване) на горния клепач,

Таблица 3. Лечение на активната средно-тежка форма на ТАО – основни принципи (1)

- При CAS > 3/7 метод на избор е пулс-терапия с глюкокортикоиди, проведена в специализирани лечебни звена с необходимия опит
- Общата кумулативна доза метил-преднизолон не трябва да надхвърля 8 гр.
- Болни показани за високи дози КС венозно предварително трябва да бъдат изследвани за чернодробни заболявания, артериална хипертония, анамнеза за пептична язва, диабет, уроинфекции, глаукома, както и да бъдат проследявани за подобни нарушения
- Бифосфонати са показани при орално лечение с КС (средно 5 мг преднизолон) за срок над 3 мес, а също при лечение с високи и повтарящи се дози метил-преднизолон венозно
- ТГТ може да влезе в съображение при болните с активна ТАО, които имат диплопия и изразени очевдигателни нарушения
- ТГТ е противопоказана при тежка хипертония и диабетна ретинопатия. Да се избягва при диабет без ретинопатия и при лица над 35 годишна възраст
- Комбинацията на ТГТ и КС (орално или венозно приложени) е по-ефективна в сравнение с резултатите от всеки метод, взет по сам за себе си.

г) блефаропластика. Орбиталната гекомпресия дава най-добри резултати когато бъде извършена не по-рано от 6-ия месец след преминаване в неактивен стадий. Такава може да се наложи и в активен стадий при случаи с бързо прогресираща и резистентна на лечение ТАО при риск за загуба на зрението или при непоносимост към лечението с КС.

Лечение на ТАО в детска възраст. В тази възрастова група честотата на ТАО е относително ниска, а протичането по-леко в сравнение с възрастните, с подчертаната тенденция за лимитиране на проявите без особени интервенции. Най-важното условие е достигане и поддържане на стабилно еутиреоидно състояние. Активното или пасивното тютюнопушене е абсолютно забранено. Лечение с КС трябва да се избягва поради неблагоприятни ефекти върху растежа, освен в крайни случаи с риск за загуба на зрението (4). ТГТ е противопоказана. В съображение може да се имат предвид соматостатинови аналози и локални средства.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Consensus statement of European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO, *Europ. J. Endocrinol*, (2008) 158,273285
2. Bartalena L, A.Pinchera, C. Marcocci: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives, *Endocrine Reviews* 2000, 21, 168 – 199
3. Kahaly G et al: Randomized, single-blind trial of intravenous vs steroid oral monotherapy in Graves' orbitopathy, *J. Clin. Endocrinol and Metab*, 2005,90,5234-5240
4. Krassas G, M.Segni, W.Wiersinga: Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study, *Europ.J.Endocrin.*, 2005, 153, 515-520
5. Marcocci C et al: Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001,86, 3562-3567

6. Perros P & A. Dickinson: Ophthalmopathy. In Werner's and Ingbar's The Thyroid – A Fundamental and Clinical Text, edn 9, pp 474 – 487. Eds L. Breverman & RDUtiger, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkis, 2005 (ch 23B)

7. Prummel MF & W. Wiersinga: Smoking and Graves' disease, J. American Med. Assoc 1993, 269, 479-482

8. Prummel MF, et al: Randomized blind-double trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy, Lancet, 1993, 342, 949-954

9. Wiersinga W et al: Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researches. Europ. J. Endocr., 2006, 155, 387-389

10. Wiersinga W, Management of Graves' ophthalmopathy, Nature Clinical Practics, Endocrinology and Metabolism, 2007, 3, 396-404

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Б. Лозанов

УСБАЛЕ, ул. Д. Груев 6, София 13 03, тел. (02) 987 72 01, E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. B. Lozanov, MD, PhD

Univ. Hospital of Endocrinology
6 Damian Gruev Str, Sofia 13 03, Bg, тел. (02) 987 72 01, E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Препоръки на Европейското дружество по ендокринология „Грижи за тиреоидната дисфункция през бремеността и постпартално“ - Скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременост

Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София

Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Screening for Thyroid Dysfunction During Pregnancy

Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia

Резюме

Бремеността променя хода на протичане на вече съществуващи тиреоидни заболявания и обратното тиреоидните заболявания могат да променят хода на бремеността.

Тиреоидните нарушения и тяхното лечение могат да засегнат бременната жена и развитието на фетуса. Бременната жена е под контрола на екип и Препоръките са адресирани към всички:

- ✓ Акушер-гинеколог
- ✓ Акушерка

Abstract

Pregnancy may affect the course of these thyroid disorders, and conversely, thyroid diseases may affect the course of pregnancy. Moreover, thyroid disorders (and their management) may affect both the pregnant woman and the developing fetus. The pregnant woman may be under the care of multiple health care professionals:

- ✓ obstetrician
- ✓ nurse
- ✓ family practitioner
- ✓ endocrinologist

- ✓ ОПЛ
- ✓ Ендокринолог

Препоръките са представени в 8 подсекции:

1. Хипотиреозидизъм и бременост: майчини и фетални аспекти
2. Лечение на майчиния хипертиреозидизъм: майчини и фетални аспекти
3. Gestational hyperemesis и Hyperthyroidism
4. Автоимунно тиреоидно заболяване и спонтанен аборт
5. Тиреоидни възли и рак
6. Йоден прием по време на бременост
7. Постпартален тиреоидит
8. Скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременост

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидна дисфункция, бременост, скрининг

През последните 15 г. бързо нарастнаха познанията ни относно тиреоидните заболявания и бремеността. Бремеността променя хода на протичане на вече съществуващи тиреоидни заболявания. Обратното тиреоидните заболявания могат да променят хода на бремеността. Тиреоидните нарушения и тяхното лечение могат да засегнат както бременната жена така и развитието на фетуса. Разпространението на клинично проявените тиреоидни заболявания сред бременни е 1%, на субклиничния хипотиреозидизъм (СКХ) е 2-3% и на антитяло-позитивните бременни – 10 до 15%. Автоимунен тиреоидит е налице при 55% от жените със СКХ и при >80% от жените с клиничен хипотиреозидизъм (КХ). В света най-важната причина за хипотиреозидизъм остава йодният дефицит, който засяга около 1,2 милиарда лица. Честият негативен изход свързан с тиреоидни нарушения по време на бременост и постпартално насочва вниманието на медицински-

Recommendations:

1. Hypothyroidism and pregnancy: maternal and fetal aspects
2. Management of maternal hyperthyroidism: maternal (A) and fetal (B) aspects
3. Gestational hyperemesis and hyperthyroidism
4. Autoimmune thyroid disease and miscarriage
5. Thyroid nodules and cancer
6. Iodine nutrition during pregnancy
7. Postpartum thyroiditis
8. Screening for thyroid dysfunction during pregnancy

KEY WORDS: thyroid disfunction, pregnancy, screening

те специалисти към провеждане на скрининг за тиреоидна дисфункция в перипарталния период (1).

Скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременост

Големият въпрос е целесъобразен ли е универсалният скрининг на бременни жени за тиреоидни заболявания с тестване на TSH, а при възможност и на тиреоидни антитела.

Алгоритъм за тотален скрининг в перинаталния период все още не се приема, поради резултата от анализа върху цена-ефективност. Годишно в САЩ има 4,1 милиона бременни жени и програма за тотален скрининг може да се направи само ако лечебната стратегия е безопасна, ефикасна и е с добро съотношение цена-ефективност. Има данни само от едно рандомизирано проучване на Negro R. et al (2005), което показва значимо намаление в броя на спонтанните аборти и преждевременни

раждания при еутиреоидни антитяло-позитивни жени лекувани с Levothyroxine. По-активното издирване на високо-рисковата популация е компромисното поведение между бездействието и скрининга на цялата популация.

Експертният комитет препоръчва да се насочим само към намерените в ранната бременост жени с рискови фактори, но има проучвания разколебаващи това решение. Например Vaidya B. et al. (2007) скринират TSH, T₄, FT₄, TPO при 1560 последователни бременни жени. Важният резултат е, че ако скринингът се прави само за жени с висок риск на базата на лична или фамилна анамнеза за тиреоидно заболяване или анамнеза за друго аутоимунно заболяване, се оказва, че се губят 30% от жените с клиничен или субклиничесен хипотиреоидизъм.

Ползите от универсален скрининг за тиреоидна дисфункция (на първо място хипотиреоидизъм) не могат да бъдат оправдани по настоящите данни, и затова се препоръчва само при жени от следните групи с висок риск за тиреоидно заболяване:

1. Жени с анамнеза за хипертиреоидно или хипотиреоидно заболяване, постнатален тиреоидит или тиреоидна лобектомия.
2. Жени с фамилна анамнеза за тиреоидно заболяване.
3. Жени с гуша.
4. Жени с тиреоидни антитела (когато е известно).
5. Жени със симптоми или клинични белези, подсказващи тиреоидна дисфункция (намалена или повишена), анемия, повишен холестерол, хипонатриемия.
6. Жени с тип 1 захарен диабет.
7. Жени с други аутоимунни заболявания.
8. Жени с инфертилитет, които трябва да бъдат скринирани с TSH като част от комплексните изследвания свързани с инфертилитета им.
9. Жени с предшестваща лечебна ирадиация в областта на главата или шията
10. Жени с анамнеза за спонтанни аборти или преждевременно раждане.

В рамките на нормалните си стойности T₄ варира в хода на бремеността под влияние на бързо променящото се ниво на thyroxin-binding globulin (TBG). Следователно при тотален T₄ извън бременост в границите 5-12 µg/dl или 15-150 pmol/l стойността трябва да се адаптира за II^a и III^a триместър с фактор 1,5. Що се отнася до FT₄ границите му също се повлияват от серумните промени на TBG. Препоръчва се адаптация на границите на FT₄ според триместъра, но няма единно становище по въпроса. Препоръчва се всяка лаборатория да си направи специфични за всеки триместър нормативи за бременните жени.

Нивото на TSH се влияе от тиреотропната активност на повишения човешки Chorionic gonadotropin (CGT) към края на I^a триместър. Класическите референтни граници на TSH (0,4–4,0 mIU/l) могат да доведат до пропуск в диагнозата при съвсем леко повишение в нивото прието за „нормално“ или да се приеме суспектен хипертиреоидизъм при леко потиснато ниво. Много автори искат да се ползват „триместър-специфични“ граници за TSH. Стойност на TSH 0,03 mIU/l през I^a и II^a триместър и 0,13 mIU/l през III^a се приема за пониска нормална граница. Обратното серумно ниво на TSH над 2,3 mIU/l за I^a триместър и над 3,1-3,5 mIU/l за II^a и III^a триместър се приемат за индикатор за субклиничесен хипотиреоидизъм.

За да се разбере патологичния процес, който засяга тиреоидеята, трябва добре да се познава физиологията на бремеността и свързаните с нея:

- ✓ промени в тиреоидните функционални тестове
- ✓ тиреоидния обем
- ✓ имунната модулация
- ✓ тиреоидния статус с оглед на йодния прием.

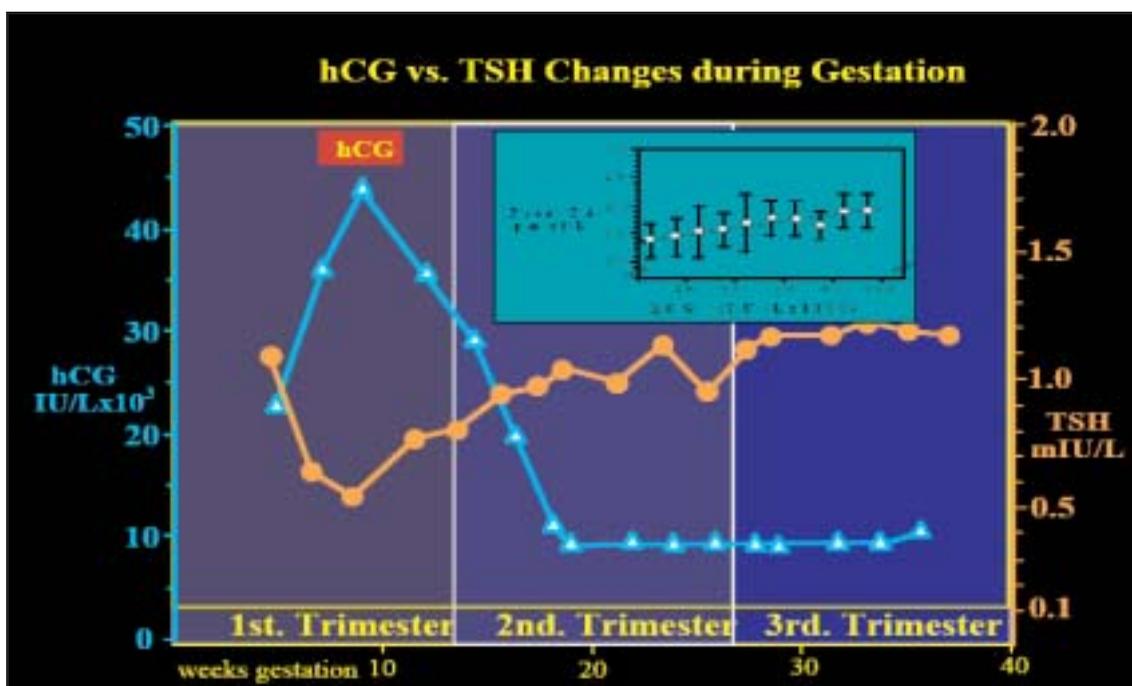
В ранната бременост се повишава бъбречният кръвен поток и гломерулната филтрация, което увеличава йодния клирънс от плазмата. В резултат намалява плазменото ниво на йодига и се повишават нуждите от приема му с храната. При

жени с йодна достатъчност тази физиологична промяна малко се отразява на щитовидната жлеза. Интрауреодните йодни депозита са пълни в момента на концепцията и остават такива в хода на бременността. В райони с ниско йодно заместване нуждите стават високи и поради трансплацентарния транспорт на йодид за синтез на iodothyronine от феталната тиреоидея, която става функционално активна след I^a триместър.

Human chorionic gonadotropin (hCG) е член на фамилията от гликопротеинови хормони, които имат обща субединица и друга специфична. Така TSH и hCG се оказват с някои общи структурни единици съществени за свързването им за рецептора. Структурната хомоложност между

тният стимулиращ ефект на hCG върху тиреоцитите индуцира слабо и транзиторно повишение на FT₄ и частична супресия на TSH в края на I^a триместър (тогава е пикът на циркулиращия hCG). hCG има едва 1/104 потентност спрямо TSH при нормална бременост. Връзката между серумните нива на TSH и hCG е инверсна в края на I^a триместър. Пропорционално на пика на hCG нараства и серумното ниво на FT₄. Така в този период 1/5 от еутиреоидните жени имат транзиторно намаление в серумното ниво на TSH, дори под по-ниската граница на здрави небременни жени.

По време на бременост, поради повишение на серумния thyroxin-binding globulin (TBG) се повишава тоталното серумно ниво на T₄ и T₃. Нивото на TBG се удвоява



Фигура 1. Серумни промени на TSH и hCG в периода 8-14 гестационна седмица при здрави бременни жени
Figure 1. Serum changes in TSH in 8-14 gestational week in healthy pregnant women

TSH и hCG показва, че hCG може да действа като thyrotropic-агонист. hCG има слаба тиреоид-стимулираща активност, а може би и директно стимулира растежа на тиреоидеята. При нормална бременост дирек-

тез през 16-20 гестационна седмица. Причините за нарастването му са много:

- ✓ повишеното ниво на естрогени води до повишен синтез на TBG

✓ липса на повишение в други свързващи протеини, поради естрогените
✓ намален плазмен клирънс на ТВГ
✓ повишение на фракции с sialic acid в молекулата на ТВГ, което инхибира аптейка на белтъка от специфични рецептори в хепатоцита и с това се удължава полуживота му в плазмата.

С раждането тези процеси бързо претърпяват обратно развитие и ТВГ се нормализира за 4-6 седмици. T_4 и T_3 се връщат към прегестационните си серумни нива.

В нормална ситуация преди бремеността хомеостазата на тиреоидната функция се поддържа от еквилибриума между серумния тотален T_4 ~100 pmol/l и ТВГ ~260 pmol/l. Това равновесие се поддържа като:

~75% от циркулиращия T_4 е свързан за ТВГ
~35-40% от циркулиращия ТВГ е наситен с T_4 .

По време на нормална бременост, екстрацелуларният резерв на ТВГ нараства от ~3000 на ~7000 pmol/l. За да се поддържа хомеостазата на свободните тиреоидни хормони, екстратиреоидният тотален тироксिन резерв трябва да нараства паралелно с увеличението на ТВГ и това може да се постигне чрез прогресивно нарастване на работата на тиреоидеята през първата половина на бремеността.

За поддържане нивото на FT_4 значително повишения екстрацелуларен резерв на ТВГ трябва да бъде запълнен с нарастващи количества T_4 докато се достигне равновесието. Това се постига по време на бременост с ~50% повишение в продукцията на тиреоидни хормони.

Повишената плазмена концентрация на ТВГ заедно с повишения плазмен обем имат за резултат повишение на тоталния резерв на T_4 през бремеността. Докато промените в ТВГ са най-драматични през I триместър, повишението в плазмения обем продължава до раждането. Нивото на FT_4 не се променя. Така в ранната бременост хомеостазата на FT_4 се поддържа чрез:

- ✓ повишена продукция на T_4
- ✓ намалена деградация на T_4

Ясно е, че нуждите от T_4 са повишени през бремеността при лекувани хипотиреоидни жени. Продукцията на T_4 е повишена по време на бременост с ~50%.

Серумното ниво на TSH зависи от нарастващото ниво на hCG в края на I триместър. Серумното ниво на TSH спада в отговор на повишението на hCG при около 20% от здравите бременни и може транзиторно да достигне субнормални стойности. Ако се ползват класическите граници за нормални стойности, може да се пропуснат жени с леко повишен TSH и обратното може да се подозира хипертиреозидизъм при здрави жени с транзиторно снижен серумен TSH.

Метаболизъм на тиреоидните хормони в плацентата

В плацентата има високи концентрации на тип 3 или iodothyronine deiodinase на вътрешния ринг. Дейодинацията на вътрешния ринг на T_4 катализирана от този ензим е причина за повишение в концентрацията на reverse T_3 в амниотичната течност. Нивото на reverse T_3 е паралелно с майчиния серумен T_4 . Този ензим може да намалява концентрацията на T_3 и T_4 в циркуляцията на фетуса, въпреки че нивото на T_3 във фетуса може да достигне нивата на възрастни благодарение на локалната активност на тип 2 iodothyronine deiodinase. Тип 3 deiodinase може индиректно да снабдява фетуса с йод чрез iodothyronine deiodination. При наличието на плацентарна Тип 3 deiodinase, в условията на намалена продукция на T_4 в плода и значително повишен майчин FT_4 , трансплацентарния пасаж и феталния серумен T_4 е около 1/3. Тироксин може да се установи в амниотичната течност преди началото на тиреоидната функция на плода, което показва майчин произход чрез трансплацентарен трансфер. Между 6-12 гестационна седмица, ако тоталния T_4 на майката е 100%, тоталния T_4 в coelomic течност е 0,07%, а в амниотичната течност – 0,0003-0,0013% от майчиния. Плацентарната бариера не пропуска трансплацентарно тиреоидни

хормони от майката дори и през III^а триместър. Но дори и в такива малки количества, тези концентрации се явяват изключително важен извор за тиреоидни хормони необходими за адекватното развитие на фетално-майчината единица.

Ключови изводи

1. Human CG притежава тиреоид-стимулираща активност и транзиторно супресира TSH в края на I^а триместър при ~20% от бремените. При 10% от тях серумния FT₄ може транзиторно да се повиши над нормата. Тези жени могат да развият транзиторна гестационна тиреотоксикоза.

2. Сред основните физиологични промени през първата половина на бремеността са:

➤ значително повишение на серумния ТВГ

➤ увеличение на екстратиреоидното пространство за дистрибуция на T₄

3. За да се поддържа хомеостазата в нивото на FT₄, тиреоидеята започва да произвежда повече тироксин, докато се достигне ново steady-state ниво в средата на бремеността.

4. За поддържане непроменено серумното ниво на FT₄:

➤ повишава се продукцията на T₄

➤ променя се периферния метаболизъм на тиреоидните хормони.

5. Препоръчва се внимателно да се интерпретират тиреоидните функционални тестове по време на бременост. За коректната интерпретация на промените в серумните нива на тоталния T₄, FT₄, TSH трябва да се ползват „специфични за бремеността“ референтни граници.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Abalovich M, Amino N, Barbour L.A/ Cobin R.H, De Groot L.J, Glinoe D, Mandel S.J, Stagnaro-Green A. management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92:S1-S47,2007.

2. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pez-zarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. Hum Reprod 2005, 20:1529-1533.

3. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab 2007, 92:203-207.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет-София

Тел: (02) 987 15 53

e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical
University – Sofia, 6, Damian Gruev str, Sofia 1303

Phone: (02) 987 15 53, e-mail:

anmarbor@yahoo.com

Тиреоидни възли и рак по време на бременност

Р. Ковачева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Thyroid nodules and cancer during pregnancy

R. Kovatcheva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Честотата на тиреоидни възли при бременни жени, установени ехографски варира между 9% и 15%, като зависи от броя на предшестващите бременности. Диагностичният подход при бременни жени не се различава от утвърдения в практиката, но бременността поставя въпроси относно периода, в който е подходящо извършването на диагностичните процедури и евентуално хирургично лечение. Най-надеждният метод за диференциална диагноза на тиреоидните възли е тънкоиглената биопсия (ТБ) с цитологично изследване. Извършването ѝ под ехографски контрол осигурява получаване на материал от точно определен възел или участък от него. При доброкачествен резултат от цитологичното изследване, не се налага хи-

Abstract

The prevalence of thyroid nodules in pregnant women detected by sonography vary between 9 and 15% depending on the number of prior pregnancies. The diagnostic evaluation of a thyroid nodule discovered during pregnancy should be similar to that of nonpregnant patients, but the ongoing pregnancy raises specific concerns regarding timing of surgical management. Diagnosis and decision-making for treatment and overall management in the context of a nodule diagnosed in pregnancy relies primarily on the results of thyroid ultrasound and fine needle aspiration biopsy. The majority of thyroid nodules are cytologically benign lesions that do not require surgery. If cytology is suspicious or positive for thyroid cancer, treatment decision-making must take into account several considerations, including the gestational age, the

рургична интервенция. В случаите на суспектен или позитивен за карцином резултат, решението за лечение трябва да се вземе съобразно гестационната възраст, стадия на тумора и желанието на пациентката. По принцип диагнозата тиреоиден карцином налага хирургично лечение, извършването на което е най-подходящо през II триместър. През I триместър има вероятност от тератогенен ефект върху плода, а през III триместър – от преждевременно раждане. Няма категорични данни за влошаване на прогнозата на диференцирания тиреоиден карцином от бременността, което дава основание да не се препоръчва прекъсването ѝ. Не се установява и повишен риск от рецидив на заболяването, когато е възникнало по време на бременност.

В заключение, адекватно проведеното лечение на тиреоидния карцином по време на бременност не пречи за нормалното износване на плода. Бременността от своя страна не променя изхода на заболяването, нито влошава прогнозата. За постигането на оптимални резултати при тази група пациенти е необходим интердисциплинарен подход.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: бременност, тиреоиден възел, тиреоиден карцином

Нодозната струма се среща често в клиничната практика. Основният въпрос, който възниква при тази диагноза е свързан с доброкачествения или злокачествения характер на възлите, което определя и терапевтичното поведение.

Честотата на нодозната струма варира в зависимост от метода на изследване. С палпация се установява при 4 – 7% от общата популация, с ехографско изследване – в 24%, при аутопсия – в 45 – 57% (1).

apparent tumor stage and the personal inclination of the patient. If the result of FNA is consistent with or highly suggestive of papillary, follicular, or medullary carcinoma, surgery is offered in the second trimester but before fetal viability. If surgery is elected in pregnancy, it is best avoided in the 1st and 3rd trimester. During the first trimester, there is concern over the possible teratogenic effects on the fetus. Surgery of any type in the 3rd trimester is associated with a higher incidence of preterm labor. There is no evidence that pregnancy worsens the prognosis of well-differentiated thyroid cancer found during an existing pregnancy and, therefore, no justification to recommend interruption of pregnancy.

No differences in outcomes were found with a similar recurrence rate in the pregnant women versus the nonpregnant women.

In conclusion, the appropriate management of this group of patients requires interdisciplinary evaluation.

KEY WORDS: thyroid dysfunction, pregnancy, screening

Възрастта, женският пол и йодният дефицит са основни рискови фактори за развитието на възли в щитовидната жлеза.

Честотата на тиреоидни възли при бременни жени, установени ехографски варира между 9% и 15%, като зависи от броя на предшестващите бременности. Struve и колеги (2) установяват, че жените с първа бременност имат значимо по-рядко възли от тези с предшестващи бременности, като честотата на възлите нарас-

тва прогресивно с всяка следваща бременност. Появата на нови възли по време на бременността се наблюдава в около 15% от жените, а съществуващите възли показват тенденция към нарастване (3, 4).

Диагноза

Диагностичният подход при бременни жени не се различава от утвърдения в практиката, но бременността поставя въпроси относно периода, в който е подходящо извършването на диагностичните процедури и евентуално хирургично лечение (5, 6, 7, 8, 9). Палпирането на възел при бременна жена налага изследване на тиреоидната функция (FT₃, FT₄, TSH) и тиреоиден аутоимунитет (ТРОАв, ТАТ), успоредно с извършване на ехографско изследване. Последното осигурява информация относно структурата и васкуларизацията на жлезния паренхим, както и за вида на възела – киста, солиден, смесен, неговите граници и васкуларизация. Освен за потвърждаване на клиничната диагноза, ехографията е необходима за първична диференциална диагноза на визуализиращите се възли, евентуално изключване наличието на тиреоидит, суспектни лимфни възли (10). Ехографски могат да се проследят и промените в размерите на установените възли в хода на бременността.

Провеждането на сцинтиграфия е абсолютно противопоказано при бременни жени.

Най-надеждният метод за диференциална диагноза на тиреоидните възли е тънкоиглената биопсия (ТБ) с цитологично изследване. Извършването ѝ под ехографски контрол осигурява получаване на материал от точно определен възел или участък от него (11).

Въпреки че честотата на тиреоидния карцином сред случаите с нодозна струма е около 5%, сред непалпиращите се възли тя достига 25%. В контекста на налична бременност и тиреоиден възел, страхът от съпътстващ карцином е по-голям и на-

лага диагностично уточняване (3, 5).

По литературни данни, честотата на злокачествените възли при бременни жени е подобна или малко над тази в общата популация. Във връзка с това и диагностичния подход е същия, съобразявайки се със срока на бременността.

Според повечето автори ТБ и решението за терапия могат да се отложат след раждането, като това няма да промени прогнозата (в случай на малигненост) в сравнение с извършването на хирургично лечение през II триместър (6, 7). От друга страна, ТБ и поставянето на диагнозата по време на бременността, биха подпомогнали по-доброто планиране на лечението след раждането, включително решението за срока на кърмене, предвид вероятността от допълнителна радиотерапия. Периодът, за който може да се отложи хирургичното лечение на тиреоиден карцином е не повече от една година. На ТБ подлежат ехографски суспектни възли с размери над 1 см (12). Успешният резултат от ТБ зависи от 2 фактора:

- 1) опита на специалиста, който взема цитологичен материал;
- 2) опита на специалиста цитоморфолог при интерпретацията на препаратите. Предвид наличието на бременност и необходимостта от взимане на решение за лечение, особено важно е ТБ и анализа на цитологичния материал да се извършват от опитни специалисти.

Лечение

Хирургично

При доброкачествен резултат от цитологичното изследване, не се налага хирургична интервенция. В случаите на суспектен или позитивен за карцином резултат, решението за лечение трябва да се вземе съобразно гестационната възраст, стадия на тумора и желанието на пациентката (13, 14).

По принцип диагнозата тиреоиден карцином налага хирургично лечение, извършването на което е най-подходящо през II триместър. При цитологични данни за па-

пиларен или фоликуларен карцином, хирургичната интервенция би могла да се отложи след раждането, поради бавната им еволюция и добра прогноза (5, 7, 9). При съмнение за Хъртел-клетъчен вариант на фоликуларен карцином, който е с по-агресивен ход, по-чести метастази и по-лоша прогноза, е препоръчително хирургичното лечение да се извърши във II триместър (15).

Ако цитологичния материал е недостатъчен за диагноза, повторна ТБ се извършва след раждането. В случаите на установяване на тиреоиден възел през III триместър, диагностичното му уточняване се отлага след раждането (16, 17).

Няма категорични данни за влошаване на прогнозата на диференцирания тиреоиден карцином от бременността, което дава основание да не се препоръчва прекъсване на бременност при такава диагноза (7, 9, 14). Не се установява и повишен риск от рецидив на заболяването, когато е възникнало по време на бременност. Липсват различия и в изхода на лечението на жените, оперирани по време на бременността и тези, отложили операцията след раждането (18).

Различна е ситуацията при недиференцираните варианти на тиреоиден карцином; предвид изключително рядката им честота в тази възраст и липсата на достатъчно наблюдения, хирургично лечение препоръчително се провежда в случаите преди 22 гестационна седмица или преждевременно раждане – след 23 гестационна седмица. Такъв е и случаят с медуларния карцином, който е в групата на недиференцираните тиреоидни карциноми, характеризира се с повишен калцитонин в серума.

В най-общ план трябва да се избягва провеждането на хирургично лечение през I и III триместър от бременността. През I триместър има вероятност от тератогенен ефект върху плода, а през III триместър – от преждевременно раждане (8).

Възникването на бременност след диагностициране и лечение на тиреоиден карцином не повлиява неблагоприятно хода на заболяването. Не се установяват по-чести

рецидиви при жените с последваща бременност в сравнение с тези без бременности след поставяне на диагнозата (19).

Супресивно

Провеждането на супресивна терапия с левотироксин може да продължи и след настъпване на бременността, при условие че FT₄ е в референтни граници (8). Препоръчва се започване на лечение с левотироксин с цел умерена супресия на TSH, в случаите на диагностициран по време на бременността тиреоиден карцином и отложено след раждането хирургично лечение.

Радиоюогтерапия

Лечението с радиоюог не повлиява настъпването и нормалното износване на бременност. Не се установява повишена честота на аборти или вродени малформации на плода. Препоръчително е да не се забременява 6-12 месеца след лечение с радиоюог. Абсолютно забранено е даването на радиоюогтерапия на кърмещи жени (19, 20).

В заключение, по време на бременността, диагнозата на доброкачествен тиреоиден възел не налага спешна намеса. При наличие на тиреоиден карцином, диагностичното и терапевтично поведение се съобразява преди всичко със срока на бременността и с хистологичния вариант. Адекватно проведеното лечение на тиреоидния карцином по време на бременност не пречи за нормалното износване на плода. Бременността от своя страна не променя изхода на заболяването, нито влошава прогнозата. За постигането на оптимални резултати при тази група пациенти е необходима тясна колаборация между наблюдаващия ги акушер-гинеколог, ендокринолог с богат опит в диагнозата и проследяването на тиреоидния карцином, патоморфолог и ендокринен хирург.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. Thyroid Nodule Task Force. *Endocr Pract* 1996;2:78-84.
2. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3:7-9.
3. Glinoe D. Nodule et cancer thyroïdiens chez la femme enceinte. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58:263-267.
4. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1010-1014
5. Choe W, McDougall IR. Thyroid cancer in pregnant women: diagnosis and therapeutic management. *Thyroid* 1994; 4:433-435
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97(5):418-428
7. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2862-2866
8. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:81-89
9. Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:404-406
10. Ковачева Р, Иванова РС, Иванова РБ, Кънев Н, Сарафова А, Борисова А-М. Диагностична стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол и цитологичното изследване за ранна диагноза на папиларния карцином на щитовидната жлеза. *Ендокринология*, 2004, 9, 1: 42-48.
11. Ковачева Р, Иванова Р.С, Иванова Р.Б, Кънев Н, Борисова А-М. Алгоритъм за ранна диагноза на тиреоидния микрокарцином. Заболявания на щитовидната жлеза, под ред. на проф. Дамян Дамянов, Съюз на учените в България, 2005, 32-41.
12. Hamburger JJ. Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2:165-170
13. Sam S, Molitch ME. Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrin Metab Clin North Am* 2003; 32:337-354
14. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Francese C, Pinchera A, Parmentier C. Outcome of pregnancy in women with thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:150-151
15. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:501-508
16. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156:2317-2320
17. Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, Montero M, Mestman JH. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995; 105:251-255
18. Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, Smith LH. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91:15-20
19. Hill SC, Clark L, Wolf M. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1996;122:1219-1222
20. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4):992-1000

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Русанка Ковачева, гм

Клиничен център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Ул. Дамян Груев 6, София 1303
E-mail: roussanka_kov@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Roussanka Kovatcheva, MD, PhD

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria
E-mail: roussanka_kov@yahoo.com

„Грижи за тиреоидната дисфункция през бремеността и постпартално“ – хипотиреоидизъм и бременост

Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет-София

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Hypothyroidism and pregnancy

Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical University - Sofia

Резюме

Автоимунният тиреоидит е основната причина за хипотиреоидизъм по време на бременост. 34% от хипотиреоидните жени без лечение забременяват – 11% с клиничен хипотиреоидизъм (КХ) и 89% със субклиничен хипотиреоидизъм (СКХ). При тези бременни следват гинекологични компликации: аборти, анемия, гестационна хипертония, отлепване на плацента, постпартална хеморагия. Нелекуваният майчин хипотиреоидизъм има вредни последици за плода и води до: преждевременно раждане, ниско телесно тегло при раждането, неонатален респираторен дистрес, повишена честота на фетална и перинатална смъртност.

Abstract

Chronic autoimmune thyroiditis is the main cause of hypothyroidism during pregnancy. 34% of hypothyroid women became pregnant without treatment: 11% of them had OH and 89% SCH. When hypothyroid women become pregnant and maintain the pregnancy, they carry an increased risk for early and late obstetrical complications – abortion, anemia, gestational hypertension, placental abruption, postpartum hemorrhages. Untreated maternal OH is associated with adverse neonatal outcomes including premature birth, low birth weight, neonatal respiratory distress.

Recommendations:

1. Both maternal and fetal hypothyroidism are known to have serious adverse effects on

Препоръки:

1. Хипотиреозизмът при майката и плода води до увреди на фетуса. За клиничен хипотиреозизъм се препоръчва пренатална първа визита.

1. Ако хипотиреозизмът е диагностициран преди бремеността, дозата на Левотироксина се ажустира, за да се достигне ниво на TSH <2,5 mIU/l още преди бремеността.

2. Дозата на Левотироксина обикновено се повишава на 4-6 гестационна седмица и може да се наложи повишение с 30-50% над изходната доза.

3. Ако клиничен хипотиреозизъм е диагностициран по време на бременост, тиреоидните функционални тестове трябва да се нормализират колкото може по-бързо. Титрирането на дозата на Левотироксина се прави за възможно най-бързо за достигане ниво на TSH $\leq 2,5 \mu\text{U/ml}$ през I^a или $\leq 3,0 \mu\text{U/ml}$ през II^a и III^a триместър. Тиреоидните функционални тестове трябва да се правят през 30-40 дни.

4. Жени с тиреоиден аутоимунитет, които са еутиреоидни в ранните етапи на бремеността са в риск от развитие на хипотиреозизъм и трябва да бъдат проследени (нивото на TSH да не надвиши определеното за триместъра).

5. Субклиничният хипотиреозизъм води до негативни последици за майката и потомството. Лечението с Левотироксин намалява гинекологичните компликации, но не е доказано да променя неврологичното развитие на плода.

6. След раждането повечето хипотиреоидни жени имат нужда от намаляване в дозата на Левотироксина, която са получавали по време на бремеността си.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипотиреозизъм, бременост, усложнения, лечение

the fetus. For OH – targeted case finding is recommended at the first prenatal visit.

2. If hypothyroidism has been diagnosed before pregnancy, we recommend adjustment of the preconception thyroxine dose to reach before pregnancy a TSH level not higher than 2,5 mIU/l.

3. The thyroxine dose often needs to be incremented by 4-6 week gestation and may require a 30-50% increment in dosage.

4. If OH is diagnosed during pregnancy, thyroid function tests should be normalized as rapidly as possible. Thyroxine dosage should be titrated to rapidly reach and maintain serum TSH concentrations of less than $\leq 2,5 \mu\text{U/l}$ in the first trimester or $\leq 3 \mu\text{U/l}$ in second and third trimester. Thyroid function test should be remeasured within 30-40 days.

5. Women with thyroid autoimmunity who are euthyroid in the early stages of pregnancy are at risk of developing hypothyroidism and should be monitored for elevation of TSH above the normal range.

6. SCH has been shown to be associated with an adverse outcome for both the mother and offspring. Thyroxine treatment has been shown to improve obstetrical outcome, but has not been proven to modify long-term neurological development in the offspring. The panel recommends thyroxine replacement in women with SCH.

7. After delivery, most hypothyroid women need to decrease the thyroxine dosage they received during pregnancy.

KEY WORDS: hypothyroidism, pregnancy, complications, treatment

Препоръките са разработени от представители на Ендокринологичното дружество, Американската тиреоидна асоциация, Американската асоциация на клиничните ендокринолози, Европейската тиреоидна асоциация, Азиатската тиреоидна асоциация и Латино-американската тиреоидна асоциация и са публикувани в *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1-S47,2007.

Хипотиреоидизъм и бременост: майчини и фетални аспекти

Една от 200 жени има хипотиреоидизъм, а честотата на субклиничния хипотиреоидизъм (СКХ) е 5%. Тъй като майчиният тироксин е важен за развитието на мозъка на фетуса, жените с известен хипотиреоидизъм трябва да бъдат изследвани за да сме сигурни че имат нормално ниво на TSH преди концепцията (*Abalovich M. et al. 2002*).

Клинична епидемиология и причини

Разпространението на клинично проявени тиреоидни заболявания сред бременните е 1%, на субклиничния хипотиреоидизъм е 2-3% и на антияло-позитивни бременни – 5 до 15%. Автоимунен тиреоидит е налице при 55% от жените със субклиничен хипотиреоидизъм и при >80% от жените с клиничен хипотиреоидизъм. В света най-важната причина за хипотиреоидизъм остава йодният дефицит, който засяга около 1,2 милиарда лица.

Йоден прием по време на бременост

Бременните и кърмещи жени имат нужда от допълнителен йоден прием и в страните с йодна недостатъчност и в страните с йодна достатъчност. Тежкия йоден дефицит, ако неадекватно се лекува, е основната причина за неврологични увреди на плода в света.

Жени в детеродна възраст имат среден йоден прием 150 µg/ дневно. По време на бременост и кърмене жените трябва да

повишат дневния йоден прием до 250 µg. За оценка на адекватността на йодния прием по време на бременост в популацията, трябва да се изследва уринната йодна концентрация в кохорта от популацията. Уринната йодна концентрация трябва да бъде между 150 и 250 µg/liter.

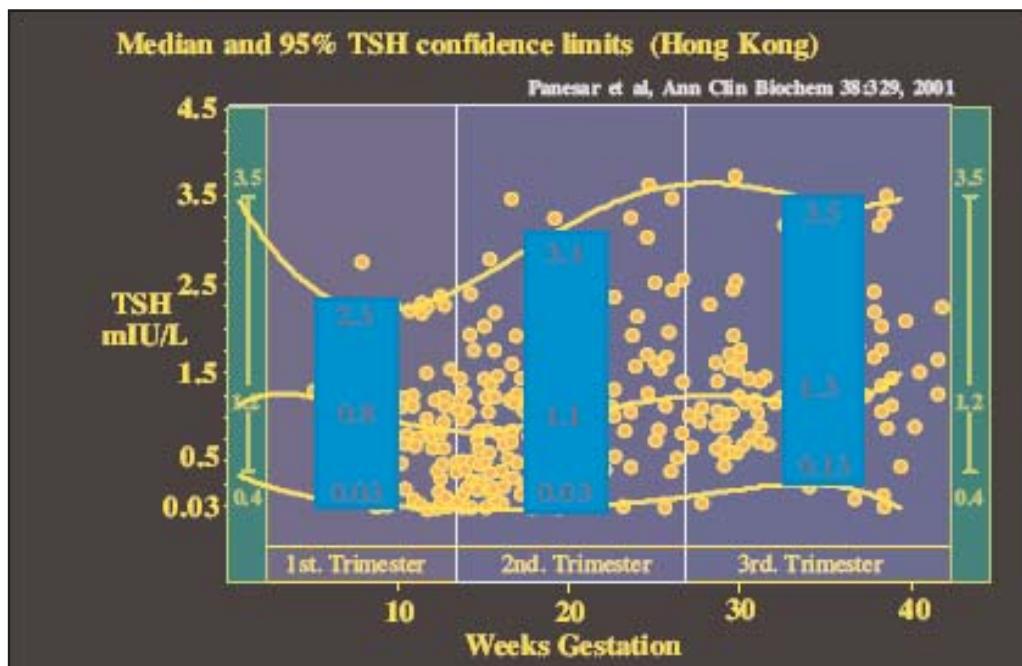
Нивото на TSH се влияе от тиротропната активност на повишения човешки Chorionic gonadotropin (CGT) към края на I^а триместър. Класическите референтни граници на TSH (0,4-4,0 mIU/l) могат да доведат до пропуск в диагнозата при съвсем леко повишение в нивото прието за „нормално“ или да се приеме суспектен хипертиреоидизъм при леко потиснато ниво. Много автори искат да се ползват „триместър-специфични“ граници за TSH. Стойност на TSH 0,03 mIU/l през I^а и II^а триместър и 0,13 mIU/l през III^а се приема за по-ниска нормална граница. Обратното серумно ниво на TSH над 2,3 mIU/l за I^а триместър и над 3,1-3,5 mIU/l за II^а и III^а триместър се приемат за индикатор за субклиничен хипотиреоидизъм (фигура 1 на стр. 56).

Отражение на хипотиреоидизма върху бремеността: майчин аспект

Има връзка между хипотиреоидизъм и инфертилитет, но хипотиреоидна жена може и да забременее. В проучване на *Abalovich M. et al. (2002)* от хипотиреоидните жени без лечение 34% забременяват – 11% с клиничен и 89% със субклиничен хипотиреоидизъм. При тези болни бременни следват гинекологични компликации:

1. аборти
2. анемия
3. гестационна хипертония
4. отлепване на плацентата
5. постпартална хеморагия

Тези компликации са по-чести при клиничен, отколкото при субклиничен хипотиреоидизъм. Адекватното лечение с Левотироксин значително намалява риска от гинекологични компликации.



Фигура 1. Средно ниво (95% CI) на TSH по време на бременост

Figure 1. Mean level (95% CI) of TSH during pregnancy

Отражение на хипотиреозизма върху бремеността: фетален аспект

Нелекуваният майчин хипотиреозизъм води до:

1. преждевременно раждане
2. ниско телесно тегло при раждането
3. неонатален респираторен дистрес
4. повишена честота на фетална и перинатална смъртност

Разбира се по-изразени са компликациите при клиничен, отколкото при субклиничен хипотиреозизъм. Negro R. et al. (2006) отчитат намаление на преждевременното раждане при еутиреозни жени с висок титър на тиреозни антитела, които приемат Левотироксин в сравнение с жени с висок титър на тиреозни антитела, които не приемат Левотироксин и в хода на бремеността еволюират до субклиничен хипотиреозизъм.

Майчини тиреозни хормони и развитие на феталния мозък

Тиреозните хормони са важен фактор в нормалното развитие на мозъка на

фетуса. До средата на бремеността производството на фетални тиреозни хормони не е достатъчно. В ранната бременост наличие на тиреозни хормони в структурите на плода се осигурява само от майката чрез трансплацентарен трансфер в компартимента на плода.

Тиреозните хормони имат специфични нуклеарни рецептори в мозъка на фетуса още на 8та седмица след концепцията. Намерени са физиологични количества FT₄ в амниотичния флуид, където развиващия се ембрион през I^o триместър. Изследване на различни области от мозъка на човешкия фетус показва наличие на нарастващи концентрации от T₄ и T₃ още от 11-18^{ма} гестационна седмица.

В хода на бремеността се променят:

- ✓ концентрациите на тиреозните хормони
 - ✓ активностите на специфичните D₂ и D₃ iodothyronine deiodinases
- Тази двойна ензимна система регулира прецизно:
- ✓ наличието на T₃ необходим за нормалното развитие на мозъка
 - ✓ отстраняването на T₃ при наличие

на ексцесивни количества T_3

Клиничне проучвания върху ролята на майчиния хипотиреоидизъм за психоневрологичното развитие на потомството

Хипотиреоидизмът широко варира с оглед на:

- ✓ времето на отключване – I^{ва} триместър или по-късно
- ✓ степен на тежест – клиничен или субклиничен
- ✓ прогресията на тежестта му в хода на бремеността
- ✓ адекватността на лечението

Това затруднява глобалната оценка за влиянието на майчиния хипотиреоидизъм върху развитието на потомството. Изследванията показват значимо повишен риск от нарушено психоневрологично развитие според IQ индексите (индекс на интелектуално развитие) и способностите за учене в училище при децата на хипотиреоидни майки.

Първото голямо проспективно проучване върху деца родени от майки с хипотиреоидизъм по време на бремеността е направено от Haddow JE. et al. 1999. Майките са с различна тежест на хипотиреоидизъм, децата са изследвани в училищна възраст. Невро-психологичното тестване на децата на нелекувани през бремеността майки показва IQ със 7 точки под средния IQ на деца родени от здрави майки или лекувани с Левотироксин жени. Неоткритият и нелекуван хипотиреоидизъм през бремеността е свързан с риск от лош резултат в потомството и 3-кратно по-големи трудности при учене.

Проучване на деца, родени от майки лекувани с Левотироксин в субоптимални дози през бремеността им (подгържано средно ниво на TSH 5-7 mIU/l). Децата са проследени до 5-годишна възраст (Haddow JE. et al. 1999). Налице е в предучилищната възраст глобално по-ниско ниво на интелигентността, което обратно корелира с нивото на майчиния TSH през III^я тримес-

тър. Не са повлияни речта, пространственото зрение, двигателната активност или предучилищните способности. Следователно има само селективен познавателен дефицит.

Датско проучване върху развитието на деца родени от майки с изолирано ниско ниво на T_4 ($FT_4 < 10,4$ pmol/l, TSH – в норма) през I^я триместър:

1. Ниският FT_4 на майката в ранната бременост е свързан с по-нисък индекс в развитието на детето в първите 10 месеца след раждането.

2. При продължително ниско ниво на FT_4 (до 24та гестационна седмица или по-късно) децата имат с 8-10 точки дефицит в двигателното и ментално развитие.

3. Ако FT_4 на майката спонтанно се нормализира в хода на бремеността, развитието на плода става нормално.

Следователно продължително ниският FT_4 на бременната води до нарушено фетално психоневрологично развитие.

Неврологично развитие и йоден дефицит: И майката и плода са изложени на йоден дефицит и той оказва влияние и върху двете страни. Мета-анализът на 19 проучвания показва намаление с 13,5 точки на IQ по отношение на невро-двигателните и познавателни функции на децата. Оказва се, че 69% от децата родени от майки с гестационна хипотироксинемия имат дефицит на вниманието.

Лечение

Средство на избор в лечението на майчиния хипотиреоидизъм е Levothyroxine, ако йодният прием е адекватен. Бременните жени с хипотиреоидизъм имат нужда от по-големи дози Levothyroxine, отколкото небременните. Жените, които са вече на Levothyroxine преди бремеността, обичайно имат нужда да повишат дневната си доза с около 30-50%. Няколко са причините за повишение в нуждите от тиреоидни хормони:

- ✓ бързото нарастване в нивото на TBC в резултат на бързото физиологично

нарастване на естрогените

✓ увеличеният обем на разпределение на тиреоидните хормони (съдов, чернодробен, фето-плацентарна единица)

✓ повишеният плацентарен транспорт и метаболизъм на майчиния T4

При небременни жени пълната заместваща доза Левотироксин е 1,7–2,0 µg/kg тегло дневно. През бремеността, тъй като са повишени нуждите, пълната заместваща доза е 2,0–2,4 µg/kg тегло дневно. При жени на лечение с Левотироксин преди бремеността нуждата от ажустиране на дозата настъпва към 4-6 гестационна седмица. Мнозина са привърженици на повишение в дозата на Левотироксина преди настъпване на бременост или колкото може по-бързо след настъпване на бременост. 25% от хипотиреоидните жени могат да поддържат нормално ниво на TSH в I^o триместър. 35% от жените, които поддържат нормален TSH до II^o триместър без увеличение в дневната доза тироксин, в късната бременост имат нужда от увеличение в дозата за поддържане на еутиреоидното състояние.

Размерът на увеличение на Левотироксина през бремеността зависи на първо място от етиологията на хипотиреоидизма и точно от наличието или отсъствието на остатъчна функционална тиреоидна тъкан. Жени без остатъчна функционална тиреоидна тъкан (след радиоаблация, след тотална тиреоидектомия, конгенитална агенезия) имат по-голяма нужда от увеличение в дозата на Левотироксина, отколкото жени с Thyroiditis Hashimoto, които обичайно имат някаква остатъчна тиреоидна тъкан.

Размерът на увеличението се базира на изходната стойност на TSH:

✓ при ниво 5-10 mIU/l – средното увеличение е 25-50 µg/дневно

✓ при ниво 10-20 mIU/l – средното увеличение е 50-75 µg/дневно

✓ при ниво над 20 mIU/l – средното увеличение е 75-100 µg/дневно

Серумните нива на FT₄, TSH трябва да се проконтролират един месец след включ-

ване на лечението. Целта е да се поддържат в нормални нива тези хормони за съответния гестационен срок на бремеността. Лечението с Левотироксин се титрира до достигане на серумно ниво на TSH под 2,5 mIU/l. Трябва да се използват специфични за лабораторията референтни граници за FT₄ и специфични за всеки триместър референтни граници за TSH. След нормализирането на тези показатели, те трябва да се следят регулярно на 6-8 седмици. При корекция в дозата на Левотироксина следващата контрола е след един месец и всеки следващ месец до нормализиране на хормоните. След раждането за срок около един месец дозата на Левотироксина се връща постепенно към дозата от преди бремеността. Жени с тиреоиден аутоимунитет са в риск от развитие на постпартален тиреоидит. Ето защо мониторирането на тиреоидната функция трябва да продължи поне още 6 месеца след раждането.

Препоръки:

1. Хипотиреоидизмът при майката и плода води до увреди на фетуса.

За клиничен хипотиреоидизъм – ниво А, „задоволителна“ доказателственост
Препоръчва се пренатална първа визита.
За субклиничен хипотиреоидизъм – ниво В, „задоволителна“ доказателственост, степен – 2 ++00

2. Ако хипотиреоидизмът е диагностициран преди бремеността, дозата на Левотироксина се ажустира да се достигне ниво на TSH <2,5 mIU/l още преди бремеността – ниво I, „лоша“ доказателственост, степен – 2 +000

3. Дозата на Левотироксина обикновено се повишава на 4-6 гестационна седмица и може да се наложи повишение с 30-50% над изходната доза – ниво А, „добра“ доказателственост, степен 1+++

4. Ако клиничен хипотиреоидизъм е диагностициран по време на бременост, ти-

реоидните функционални тестове трябва да се нормализират колкото може по-бързо. Титрирането на дозата на Левотироксина се прави за възможно най-бързо достигане ниво на TSH $\leq 2,5$ $\mu\text{U/ml}$ през I^a или $\leq 3,0$ $\mu\text{U/ml}$ през II^a и III^a триместър. Тиреоидните функционални тестове трябва да се правят през 30-40 дни – ниво А, „добра“ доказателственост, степен 1++++

5. Жени с тиреоиден аутоимунитет, които са еутиреоидни в ранните етапи на бремеността са в риск от развитие на хипотиреоидизъм и трябва да бъдат проследени (нивото на TSH да не надвиши определеното за триместъра) – ниво А, „добра“ доказателственост, степен 1++++0

6. Субклиничният хипотиреоидизъм води до негативни последици за майката и потомството. Лечението с Левотироксин намалява гинекологичните компликации, но не е доказано да променя неврологичното развитие на плода.

За гинекологичните резултати – ниво В, „задоволителна“ доказателственост, степен – 1 ++00

За неврологичните резултати – ниво I, „лоша“ доказателственост, степен – 0000

7. След раждането повечето хипотиреоидни жени имат нужда от намаляване в дозата на Левотироксина, която са получавали по време на бремеността си – ниво А, „добра“ доказателственост, степен 1++++.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Abalovich M, Amino N, Barbour L.A/ Cobin R.H, De Groot L.J, Glinoe D, Mandel S.J, Stagnaro-Green A. management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92:S1-S47,2007.

2. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002;12:63-68

3. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91:2587-2591.

4. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999, 341:549-555.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет - София
Тел: (02) 987 15 53
e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
University Hospital of Endocrinology, Medical
University – Sofia, 6, Damian Gruev str, Sofia 1303
Phone: (02) 987 15 53, e-mail:
anmarbor@yahoo.com

Субклинична тиреоидна дисфункция и сърдечно-съдов риск

К. Христозов

Клиника по ендокринология, МБАЛ „Св. Марина“, Варна

Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – Hypothyroidism and Pregnancy

K. Hristozov

„St. Marina“ University Hospital, Varna

Резюме

Сърдечно-съдовата система е прицел за действието на щитовидните хормони, което е причина при явна тиреоидна дисфункция да бъдат наблюдавани голям спектър от сърдечни промени. Тези нарушения при пациенти със субклинична тиреоидна дисфункция (СТД) едва напоследък се проучват в подробности. Субклиничните тиреоидни нарушения, характеризиращи се с промени в стойностите на TSH при нормални серумни концентрации на FT₄ и FT₃ са свързани с редица неблагоприятни ефекти върху сърдечно-съдовата система. Провеждането на лечение и проследяване на пациенти със СТД, както и необходимостта от популационен скрининг са обект на дебати.

Abstract

Основният сърдечносъдов риск при възрастни пациенти със субклиничен хипертиреозидизъм е предсърдното мъжжение, а при млади и на средна възраст пациенти, влошено качеството на живот поради повишение на сърдечната честота и намаляване на физическия капацитет. При субклиничен хипотиреозидизъм наред с промените в сърдечната хемодинамика, съпътстващата дислипидемия, диастолната хипертония, ендотелна дисфункция и нарушенията в съсирваемостта допринасят за повишение на риска от атеросклероза.

Лечението на субклиничната тиреоидна дисфункция трябва да бъде съобразено с индивидуалния сърдечно-съдов риск, с внимателно мониториране и проследяване на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ:

Сърдечно-съдовата система е прицел за действието на щитовидните хормони, което е причина при явна тиреоидна дисфункция да бъдат наблюдавани голям спектър от сърдечни промени. Тези нарушения при пациенти със субклинична тиреоидна дисфункция (СТД) едва напоследък се проучват в подробности. Субклиничните тиреоидни нарушения, характеризирани се с промени в стойностите на TSH при нормални серумни концентрации на FT₄ и FT₃ са свързани с редица неблагоприятни ефекти върху сърдечно-съдовата система. Провеждането на лечение и проследяване на пациенти със СТД, както и необходимостта от популационен скрининг са обект на дебати. Основният проблем е липсата на консенсус от кое крайно ниво на TSH би трябвало да се предвиди лечение, различните възгледи относно тъканните ефекти, симптомите и сърдечно-съдовия риск.

KEY WORDS:

1. Субклиничен хипотиреозидизъм и кардиоваскуларен риск

Субклиничният хипотиреозидизъм (СХ) е състояние на лека до умерена тиреоидна недостатъчност, характеризиращо се с нормални серумни нива на тиреоидните хормони и леко повишена серумна концентрация на TSH. Той може да бъде в резултат на екзогенни (недостатъчно заместително лечение с тироксин, медикаменти, I-131 лечение, хирургично лечение) или ендогенни (тиреоидит на Hashimoto) причини. Честотата му варира от 1,3% до 17,5% в зависимост от възраст, пол и йоден внос. Ежегодният риск за преход към явен хипотиреозидизъм е 4,3% при антитялопозитивни пациенти.

Промените в сърдечната хемодинамика зависят от тежестта и продължителността на хормонален дефицит, но най-често срещаните нарушения са повишено-

то системно съдово съпротивление, левокамерната диастолна дисфункция, намалената систолна функция при усилие. Съпътстващата хиперхолестеролемия и повишен LDL-холестерол, диастолната хипертония в резултат на повишеното системно съдово съпротивление, повишената артериална ригидност и ендотелна дисфункция, нарушенията в съсирваемостта и повишените нива на С-реактивния протеин могат допълнително да допринесат за повишение на риска от атеросклероза. Тези данни определят СХ като форма на лека тиреоидна недостатъчност с начални белези на сърдечно-съдов хипотиреоидизъм.

Повечето препоръки за терапевтично поведение при пациенти със СХ приемат започване на лечение при серумен TSH > 10 mIU/L, поради високата степен на прогресия към явен хипотиреоидизъм, особено при антитялопозитивни лица, докато при стойности между 4 и 10 mIU/L мненията се различават. Факторите от сърдечно-съдова гледна точка, които биха повлияли решението на клинициста да лекува СХ в тези граници на TSH са наличието на симптоми, сърдечно-съдови рискови фактори (документирана диастолна дисфункция, диастолна хипертония, дислипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), защото съществуват доказателства за потенциалната обратимост на тези сърдечно-съдови нарушения свързани с леката тиреоидна недостатъчност.

Левотироксинът е медикамента на избор при лечение на СХ. Той е евтин и със стабилизирано хормонално ниво, като малки дози от 25-75 µg/дн. са най-често достатъчни да нормализират серумен TSH. Заместителната терапия трябва да бъде индивидуализирана. Целта на лечението при млади и на средна възраст пациенти е TSH да бъде между 1-2,5 mIU/l, при лица между 60-70 год. TSH между 3-4 mIU/L и 4-6 mIU/L над 70 год. Рисковете свързани със заместителното лечение на СХ са:

1. риск от стартиране на левотироксिनovo лечение при пациенти с клинично доказана КБС;

2. риск при лечение на възрастни пациенти с подлежащо сърдечно заболяване;

3. риск от ятрогенен хипертиреоидизъм предизвикан от предозиране и недостатъчно мониториране.

2. Субклиничен хипертиреоидизъм и кардиоваскуларен риск

Субклиничният хипертиреоидизъм (СХипер) е състояние при което серумен TSH е ниска (0,1-0,4 mIU/L) или недоволна (<0,1 mIU/L) с нормални нива на FT₄ и FT₃. СХипер може да бъде преходен (безболков тиреоидит, постпартален тиреоидит) или *персистиращ* (частично или недостатъчно лекуван явен хипертиреоидизъм, новозараждащ се или рецидивиращ аутоимунен хипертиреоидизъм, йод-индуциран хипертиреоидизъм); *екзогенен* (предозиране на заместителна терапия с левотироксин) или *ендогенен* (многовъзлеста гуша, Базедова болест, Хашитоксикоза, аутономно секретирателно аденом). Честотата на СХипер варира от 0,6% до 16% в зависимост от използваното за дефиниция ниво на TSH. Ежегодната честота на преход в явен ендogenous хипертиреоидизъм е ~ 5%.

Пациентите със СХипер по-често са безсимптомни, но понякога неспокойни, тревожни, с тахикардия. При възрастни лица първия симптом може да е *предсърдно мъждене* (ПМ) без доловимо увеличение на щитовидната жлеза. Сърдечните промени оценявани чрез ЕКГ и ЕхоЕКГ включват повишение на сърдечната честота и левокамерна маса, удължаване времето на изоволуметрична релаксация, намалено ранно диастолно пълнене. Основният сърдечно-съдов риск при възрастни пациенти с СХипер е ПМ (рискът за ПМ при пациенти над 60 год. нараства 3-5 пъти в сравнение със здрави лица). Намалението на TSH е независим рисков фактор за повишаване на нивото на фибриногена, което е свързано с повишен риск от тромбоемболични събития особено при пациенти, които са предразположени за развитие на ПМ. При млади и на средна възраст пациенти, СХипер може

да влоши качеството на живот поради повишение на сърдечната честота и намаление на физическия капацитет.

Настоящите препоръки определят необходимост от лечение на пациенти с нива на TSH < 0,1 mIU/L и възраст над 60 год. и при тези с повишен риск за сърдечно заболяване или със симптоми на хипертиреозидизъм. За по-млади лица със СХипер и персистиращ TSH < 0,1 mIU/L се препоръчва индивидуална преценка и проследяване. Преди започване на лечение е необходимо да се докаже, дали ниския TSH е свързан с ендемогенен СХипер и дали той персистира. При наличие на нисък или недоловим серумен TSH и нормални свободни тиреоидни хормони, трябва да се изключат други причини за преходна TSH супресия, като тиреоидити, нетиреоидни заболявания, бременност или медикаментозни взаимодействия.

Млади, безсимптомни пациенти, с нисък, но доловим TSH, следва да бъдат проследявани периодично без лечение. При млади и на средна възраст симптоматични пациенти, особено тези с недоловим TSH, палпитации или анамнеза за аритмии е необходимо да се оцени сърдечно-съдовия риск. Симптоматичните млади пациенти с недоловим TSH трябва да бъдат лекувани с тиреостатици (ТС) за 3-6 мес. до нормализиране на TSH. Обичайните дози, които могат да нормализират TSH са methimazole 5-15 mg/дн., propylthiouracil 50-150mg/дн. Като алтернатива трябва да се имат предвид β -блокери. Дефинитивното лечение на СХипер трябва да се има предвид при симптоматични пациенти и наличие на подлежащо сърдечно заболяване, ПМ или левокамерна хипертрофия.

При възрастни или постменопаузални пациенти, в присъствие на нисък или недоловим TSH трябва да се има предвид дефинитивно лечение, поради повишен риск от ПМ. При по-възрастни пациенти с или без ПМ, предпочитаната възможност е радиоiodолечение. При пациенти с ПМ или подлежащо сърдечно заболяване, е уместно ТС лечение за възстановяване на синусовия ритъм и подобряване на сърдечната

функция. В тези случаи, преди прилагането на I-¹³¹ е необходимо да се нормализира тиреоидната функция, за да се избегне пострадиационно влошаване. Лечението с ТС може спонтанно да нормализира сърдечния ритъм в 2/3 от пациентите с явен хипертиреозидизъм след 8-10 седмици. Приложението на β – блокери може да контролира камерната честота, а при необходимост да се включи антикоагулантно лечение като се прецени риск/полза.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

К. Христозов

Клиника по ендокринология, МБАЛ
„Св. Марина“, Варна

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

K. Hristozov

„St. Marina“ University Hospital, Varna

Световни и международни Конгреси и Симпозиуми за 2009 година

март

1. Девети Европейски конгрес по клинични и икономически аспекти на остеопорозата и остеоартритата, ECCEO
19-21 март 2009, Атина, Гърция

април

2. Трети международен конгрес по Предиабет и метаболитен синдром – 1-4 април 2009, Ница, Франция
3. Европейски конгрес по ендокринология, ESE
25-29 април 2009, Истанбул, Турция

май

4. Конгрес по метаболитен синдром, тип 2 диабет и атеросклероза, MSDA
20-24 май 2009, Берлин, Германия
5. 33ти Европейски симпозиум по калцифицирани тъкани, ECTS
23-27 май 2009, Виена, Австрия
6. Световен конгрес по тиреоиден рак
27-31 май 2009, Торонто, Канада

юни

7. Годишен конгрес на Американската диабетна асоциация (ADA)
1-5 юни 2009, Ню Орлеанс, САЩ
8. ENDO'2009 – *10-13 юни 2009, Вашингтон, САЩ*

септември

9. Годишен конгрес на Европейската тиреоидна асоциация (ETA)
5-9 септември 2009, Лисабон, Португалия
10. Годишен конгрес на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD)
27 септември – 1 октомври 2009, Виена, Австрия

октомври

11. Двасесети Световен конгрес по диабет (IDF)
18-22 октомври 2009, Монтреал, Канада

ноември

12. Девети Национален конгрес по ендокринология
5-7 ноември 2009, София

9^{ти} Национален конгрес по ендокринология

5-7 ноември 2009 г, София



Теми за доклади, научни съобщения и постери:

1. Хипофизна жлеза
2. Надбъбречна жлеза
3. Гонади
4. Захарен диабет
5. Метаболитен синдром
6. Щитовидна жлеза
7. Остеопороза
8. Детска ендокринология

Краен срок за резюмета – 01. 08. 2009 г.

- ✓ 150-200 думи
- ✓ Шрифт – Times New Roman
- ✓ Изпратени на диск по пощата или на E-mail: anmarbor@yahoo.com

**РЕГИСТРАЦИЯТА ЗА УЧАСТИЕ В КОНГРЕСА ЩЕ БЪДЕ ОТВОРЕНА
ОТ 01. 05. 2009 година!**

- Краен срок за предварителна регистрация за участие в Конгреса и членски внос за БДЕ – 15 октомври 2009 г.
- Членски внос за БДЕ за 2009 г. – 50,00 лева за специалисти
– 25,00 лева за специализанти и докторанти

9^{ти} Национален конгрес по ендокринология

5-7 ноември 2009 г, София

- **Такса-правоучастие за членове на БДЕ:**

Регистрация по банков път до 15 октомври 2009 г. – 30,00 лева

Регистрация на място – 45,00 лева

За членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

- Такса-правоучастие за не-членове на БДЕ

Регистрация по банков път до 15 октомври 2009 г. – 300,00 лева

Регистрация на място – 350,00 лева

- **Банков превод:**

за Българско гружество по ендокринология

БУЛБАНК – клон централен, София – 1000, пл. Света Неделя 7

Банков код/BIC: UNCR BGSF

IBAN – BG06 UNCR 7630 1076 2549 99

Прежежда: трите имена на участника, (ЕТ, ДКЦ...), адрес

- ✓ **Прежеждайте:**

- Специалисти – 80,00 лева (членски внос + такса правоучастие)

- Специалистите платилите вече членски внос за 2009 г. остава да внесат само такса-правоучастие т.е. 30,00 лева по банков път или на място – 45,00 лева

- Специализанти и Докторанти – 40,00 лв (членски внос+такса правоучастие)

- Специализанти и Докторанти платилите вече членски внос за 2009 г. остава да внесат само такса-правоучастие т.е. 15,00 лева по банков път или на място – 22,00 лева

Членският внос за 2009 година ще се плаща само от членовете на БДЕ, които не са го платили по време на Пролетния Учебен симпозиум.

Остава да се плати само такса – правоучастие от 30 лв за специалисти и 15 лв за специализанти, членове на БДЕ.

Очаквам Ви !

**Проф. Анна-Мария Борисова, гмн
Председател на БДЕ**

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

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

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:
Universit, Hospital of Endocrinology
6, D. Gruev Str.
1303 Sofia, BULGARIA
Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ
Зам. главен редактор
Вл. ХРИСТОВ
Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV
Associate-Editor-in Chief
VI. CHRISTOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

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

- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- British Diabetic Association, London
- Who Regional Office for Europe, Copenhagen
- Who Health Organization Library (periodicals), Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
- Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев