



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. Христовозов, К. Коприварова,
Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич, М.
Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),
Г. Ердоган (Анкара), А. Изидори (Рим),
Б. Каранфилски (Скопие), П. Кенгъл-Тейлър
(Нюкасл на Тайн), 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 (Магриг), Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara),
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),
B. 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 єñàí èàòì ñà èí ääēñēðà 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 єñàí èà

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIV, книжка 2, 2009

Съдържание

Оригинални статии

**Йоанна Матрозова, Сабина Захариева, Георги Кирилов, Лилия Даковска,
Нина Асланова, Илияна Атанасова**

Честота на метаболитния синдром и изследване на тромбомодулин като маркер за ендотелна дисфункция сред пациенти с първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония 88

Ж. Геренова, И. Манолова

Серумни нива на интерлевкин - 18 и интерлевкин - 10 при пациенти с тиреоидит на Hashimoto 98

**Борисова А-М, Титева С, Влахов Й, Манова Ю, Везенков Л, Иванов Л, Атанасова
И, Асланова Н, Вуков М.**

Проучване върху ефективността на таблетки калциев L-аспартам самостоятелно и в комбинация с витамин D 103

Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Асланова Н, Влахов Й, Вуков М.

Недиагностицираният диабет е по-чест сред младите и сред мъжете 111

Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Асланова Н, Влахов Й, М, Вуков

Хипотиреоидизъм и Метаболитен синдром 118

Обзор

Петя Каратодорова, Кирил Христов

Дилемата „Гестационен диабет“ – диагностични критерии и проблеми 127

Хроника 136

Указания за авторите 137

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

• 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 2, 2009

Contents

Originale articles

Joanna Matrozova, Sabina Zacharieva, Georgi Kirilov, Lilia Dakovska, Nina Aslanova, Iliana Atanassova

Prevalence of the Metabolic Syndrome and Investigation of Thrombomodulin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Primary Aldosteronism and Essential Hypertension 88

J. Gerenova, I. Manolova

Measurement of Interleukin - 18 and Interleukin - 10 in sera of Patients with Hashimoto's Thyroiditis 98

Borissova AM, Titeva S, Vlahov J, Manova U, Vezenkov L, Ivanov L, Atanasova I, Aslanova N, Vukov M.

Study on the Therapeutic Effect of Tablets Calcium L-aspartate as a Monotherapy and Combined with Vitamin D 103

AM. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, I. Atanassova, N. Aslanova, J. Vlahov, M. Vukov

Undiagnosed Diabetes Mellitus is More Common in the Young and in the Males 111

AM. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, I. Atanassova, N. Aslanova, J. Vlahov, M. Vukov

Hypothyroidism and Metabolic Syndrome 118

Review

Petya Karatodorova, Kiril Hristozov

The Dilemma „Gestational Diabetes Mellitus“ – Diagnostic Criteria and Problems 127

Chronicle 136

Instructions to Authors 137

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,

2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,

Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

Честота на метаболитния синдром и изследване на тромбомодулин като маркер за ендотелна дисфункция сред пациенти с първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония

Йоанна Матрозова, Сабина Захариева, Георги Кирилов, Лилия Даковска, Нина Асланова, Илияна Атанасова

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология „Акад. Иван Пенчев“, София

Prevalence of the Metabolic Syndrome and Investigation of Thrombomodulin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Primary Aldosteronism and Essential Hypertension

Joanna Matrozova, Sabina Zacharieva, Georgi Kirilov, Lilia Dakovska, Nina Aslanova, Iliana Atanassova

Clinical Center of Endocrinology „Akad. Ivan Penchev“,

Резюме

Въведение. Според последните проучвания при първичният алдостеронизъм (ПА) е установена повишена честота на сърдечно-съдови инциденти в сравнение с есенциална хипертония (ЕХ). Възможно е този повишен сърдечно-съдов риск да е свързан с по-голяма честота на метаболитния синдром, а също така и на ендотелна дисфункция при ПА в сравнение с ЕХ.

Цел. Целта на настоящето проучване бе да се сравнят кръвната захар на гладно, липидните показатели, както и честотата на метаболитния синдром и нивата на тромбомодулин като маркер за ендотелна дисфункция сред пациенти с ПА и ЕХ.

Abstract

Background. Recent reports showed an increased prevalence of cardiovascular events in primary aldosteronism (PA) compared to essential hypertension (EH). This increased cardiovascular risk might be related to an increased prevalence of the metabolic syndrome and/or endothelial dysfunction in PA compared to EH.

Aim. The aim of the present study was to compare fasting blood glucose, lipid parameters, as well as the prevalence of the metabolic syndrome and the levels of thrombomodulin as a marker of endothelial dysfunction in patients with PA and EH.

Patients and methods. The study population consisted of 34 patients with PA and 102

Пациенти и методи. За осъществяване на проучването бяха изследвани 34 болни с ПА и бяха подбрани 102 съответни по пол и възраст болни с ЕХ, както и 50 здрави лица. Плазменният алдостерон и плазмената ренинова активност (ПРА) бяха определени по радиоимунологичен метод.

Резултати. Не се установи статистически значима разлика по отношение на нивата на кръвната захар на гладно, общия и HDL-холестерол и триглицеридите, както и честотата на метаболитния синдром и нивата на тромбомодулин между пациенти с ПА и ЕХ. Спрямо болните с ПА, здравите лица бяха по-млади ($p < 0,001$), с по-ниски стойности на кръвната захар ($p < 0,001$) и на триглицеридите ($p = 0,003$).

Изводи. Не се потвърждава гуабетогенно влияние на алдостерона или развитието на ендотелна дисфункция при пациенти с ПА в сравнение с болни с ЕХ. Необходимо са допълнителни клинични проучвания с използването на съответни по пол и възраст здрави лица и по-чувствителни параметри на въглехидратния и липидния метаболизъм за изясняване на сърдечно-съдовия риск при болните с ПА.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, есенциална хипертония, тромбомодулин

Увод

Според последните проучвания първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринно обусловена хипертония, включваща около 5-10 % от хипертониците (1). Увеличената честота на ПА обуславя изследването на сърдечно-съдовия риск при тези пациенти и усиленото търсене на асоциирани фактори, водещи до развитието на сърдечно-съдови заболявания. Както възможни рискови фактори могат да бъдат посочени нарушенията във въглехидратната обмяна- наличие на предиабет

или метаболитен синдром (МС). Според последната класификация на Международната Диабетна Федерация (IDF) (2), диагнозата МС може да се постави при наличие на абдоминално затлъстяване (измерено чрез обиколка на талия > 94 см за мъже и > 80 см за жени) и два от следните показатели: триглицериди $> 1,7$ mmol/l, HDL-холестерол $< 1,0$ mmol/l за мъже и $1,3$ mmol/l за жени, артериална хипертония (артериално налягане $\geq 130/85$ mm Hg или антихипертензивно лечение) и кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l. Все още взаимовръзките между ал-

Results. There was no significant difference in terms of fasting blood glucose, total and HDL-cholesterol and triglycerides, as well as in the prevalence of the metabolic syndrome and in the levels of thrombomodulin between the patients with PA and EH. Our healthy controls were younger ($p < 0,001$), with lower levels of fasting blood glucose ($p < 0,001$) and of triglycerides ($p = 0,003$) than patients with PA.

Conclusion. Our results didn't confirm a diabetogenic effect of aldosterone or the presence of endothelial dysfunction in patients with PA compared with patients with EH. Additional studies using matched for age and sex healthy subjects and more sensitive parameters of carbohydrate and lipid metabolism are needed to clarify the cardiovascular risk in PA.

KEY WORDS: primary aldosteronism, essential hypertension, thrombomodulin

или метаболитен синдром (МС). Според последната класификация на Международната Диабетна Федерация (IDF) (2), диагнозата МС може да се постави при наличие на абдоминално затлъстяване (измерено чрез обиколка на талия > 94 см за мъже и > 80 см за жени) и два от следните показатели: триглицериди $> 1,7$ mmol/l, HDL-холестерол $< 1,0$ mmol/l за мъже и $1,3$ mmol/l за жени, артериална хипертония (артериално налягане $\geq 130/85$ mm Hg или антихипертензивно лечение) и кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l. Все още взаимовръзките между ал-

гостерона, хипергликемията и МС са него-изяснени. Установено е, че при болните с ПА се срещат по-често сърдечно-съдови усложнения (миокарден инфаркт, ритъмни нарушения) в сравнение с пациенти с есенциална хипертония (ЕХ) с подобни нива на артериалното налягане (3). Възможно е този повишен сърдечно-съдов риск да е свързан с по-голяма честота на метаболитния синдром, а също така и на ендотелна дисфункция при ПА в сравнение с ЕХ, което може да бъде демонстрирано чрез изследването на специфични маркери. Напоследък един от най-използваните маркери за ендотелна дисфункция е гликопротеинът тромбомодулин, като досега данни за неговото ниво при ПА не са докладвани.

Целта на настоящето проучване бе да се сравнят показателите на въглеродния и липидния метаболизъм и честотата на метаболитния синдром сред пациенти с ПА и пациенти с есенциална хипертония (ЕХ), както и да се изследват нивата на тромбомодулин като маркер за ендотелна дисфункция сред пациенти с ПА и болни с ЕХ.

Пациенти и методи

Пациенти. В периода 06. 2007г. – 09. 2008 г. бяха изследвани 136 болни с артериална хипертония, хоспитализирани в Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология (УСБА-ЛЕ), и 50 здрави лица. За подбора на пациентите с артериална хипертония бяха използвани следните включващи и изключващи критерии:

Включващи критерии:

1. Мъже и жени на възраст 18–70 години.
2. Болни с доказана артериална хипертония: систолично артериално налягане > 140 или диастолично артериално налягане >90 при трикратно мануално измерване на артериалното налягане на двете ръце на пациента в седящо положение след 5 минути покой;

– Болни с артериална хипертония, установена при 24-часово амбулаторно монито-

риране на артериалното налягане.

– Болни на медикаментозна терапия по повод на поставена в миналото диагноза артериална хипертония

Изключващи критерии:

1. Вторична хипертония с доказана етиология;

а) бъбречна хипертония;

б) друга ендокринна хипертония освен ПА в) стеноза на аортния истмус;

г) други причини.

2. Временно покачване на артериалното налягане при заболявания на ЦНС и при остри отравяния.

3. Прием в последната седмица на определени лекарства, взаимодействащи с ренин-ангиотензин-алдостероновата система: АСЕ-инхибитори, сартани, бета-блокери, диуретици, клонидин, нестероидни противовъзпалителни средства, както и вещества, повишаващи кръвното налягане (орални контрацептиви, кортикостероиди, еритропоедин, циклоспорин А, амфетамини, кокаин).

Диагноза на първичния алдостеронизъм.

Преди извършване на хормонални изследвания наличната хипокалиемия бе коригирана предварително чрез прилагане на калий пер ос, а за контролиране на артериалната хипертония бяха използвани калциеви антагонисти, алфа блокери и клонидин. За поставяне на диагнозата ПА беше използвана прагова стойност на съотношението алдостерон/ПРА 750 (pmol/l) / (ng/ml/h) (4). Като прагова стойност за нивото на алдостерон в кръвта беше приета 416 pmol/l (4). Кръвните проби за ренин и алдостерон бяха взети сутрин между 8-10ч, при пациенти в седнало положение, след 30 минутна почивка. Кръв за алдостерон и показателите включени в минимума на СЗО за изследване на болен с артериална хипертония бяха взети в епруветки с клот активатор на стайна температура, а за ПРА – в епруветки с клот активатор в лег. Кръвните проби за изследване на активен ренин бяха взети на стайна температура

в епруветки с Na₂EDTA (K3EDTA). Отделянето на плазмата за ПРА се извърши на хладилна центрофуга на (+) 4°C, а на серума за активен ренин и алдостерон на обикновена центрофуга, след което плазмите и серума се съхранява на температура (-) 20°C до момента на изследването на хормоните. Като потвърдителен тест се приложи теста с каптоприл. Диагнозата ПА се прие при ниво на алдостерон в кръвта над 330 pmol/l на 90тата минута след приложение на 50 мг каптоприл пер ос (4). При пациенти с биохимично доказана диагноза на ПА се използваха образни изследвания (КТ и/или ЯМР) за диференциране на двете основни форми на ПА-агеном на Кон или идиопатичен хипералдостеронизъм. При болни с визуализирана формация на надбъбречна жлеза се прие диагноза агеном на Кон и бе предложено оперативно лечение. Диагнозата алдостерон-продуциращ агеном бе потвърдена ретроспективно следоперативно, чрез използване на хистологичните данни и на показателите при проследяването на болните-излекуване и/или подобрене на артериалното налягане и/или хипокалиемията. Всички болни и здрави контроли подписаха информирано съгласие за включване в проучването.

Лабораторни измервания. Определянето на биохимични показатели според дефиницията на метаболитния синдром (2)-общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, глюкоза на гладно или в хода на ОГПТ, както и изследване на калий и креатинин се извърши по стандартни методи в Клинична лаборатория на УСБАЛЕ. Хормоналните измервания се осъществиха в сертифицирана и централизирана лаборатория (Клинична, стероидна и радиоимунологична лаборатория – УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“). Алдостерон и плазмена ренинова активност бяха измерени по радиоимунологичен метод, както се използваха реактиви съответно на фирмите Immutopack, Франция, и Dia Sorin, Италия. Тромбодулин бе изследван чрез метод ELISA с реактиви на фирмата Abam,

Великобритания. Аналитичната чувствителност беше 0,380 ng/ml; точност: intraassay CV 3,5% и interassay 7,7%. Референтните граници, посочени за тромбодулин, бяха 2,39-7,9 ng/ml.

Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на статистически пакет SPSS 9,0, при ниво на значимост $p < 0,05$. Разликите в качествените показатели бяха изследвани с теста Chi-2 и резултатите са представени като пропорции (%). Тестът на Kolmogorov-Smirnov беше използван, за да се изследва нормалността на разпределението при количествените показатели. При нормално разпределение на данните анализът се извърши с помощта на Student's t test и резултатите са представени като средна \pm SD. Тестът на Mann-Whitney test беше използван при анализа на данни с разпределение, което не е нормално, и резултатите са представени чрез медиана [interquartile range].

Резултати

За осъществяване на проучването бяха използвани данни на 34 болни с ПА (17 жени и 17 мъже) и бяха подбрани 102 съответни по пол и възраст болни с ЕХ (по 3 контроли на случай), както и 50 здрави лица (28 жени и 22 мъже). Възлехидратните и липидните показатели бяха изследвани при всички болни, а при 58 от пациентите с ЕХ и при 25 от пациентите с ПА беше определено и нивото на тромбодулин.

Сравнение на биохимичните показатели и на честота на метаболитния синдром между пациенти с ПА и пациенти с ЕХ.

Резултатите от сравнението между пациентите с ПА и контролите с ЕХ са представени на табл. 1. Спрямо болните с ЕХ пациентите с ПА бяха с по-високи нива на систоличното артериално налягане ($p=0,02$) и с по-ниски нива на серумния калий ($p<0,001$). Между двете сравнявани групи не се установи статистически значима разлика по отношение на диастоличното артериално налягане, талия, индекса на те-

лесна маса (ИТМ), нивата на кръвната захар на гладно, общия и HDL- холестерол и триглицеридите.

На фиг. 1 е показано сравнение между честотата на метаболитния синдром при ПА и ЕХ. При 20 от болните с ПА и при 56 от болните с ЕХ се диагностицира МС, като не се установи статистически значима разлика между двете групи (съотв. 58,8% vs 54,9%, $p = 0,69$)

Сравнение на въглехидратните и липидните показатели между пациенти с ПА и здрави контроли

Резултатите от сравнението между пациентите с ПА и здравите лица са представени на табл. 2. Спрямо болните с ПА, здравите лица бяха по-млади ($p < 0,001$), с пониски стойности на кръвната захар ($p < 0,001$) и на триглицеридите ($p = 0,003$). Не се установи статистически значима разлика в нивата на общия и на HDL-холестерола.

Таблица 1. Сравнение между пациентите с първичен алдостеронизъм (ПА) и съответни по пол и възраст контроли с есенциална хипертония (ЕХ).

Table 1. Comparison between patients with primary aldosteronism (PA) and controls with essential hypertension (EH), matched for age and sex

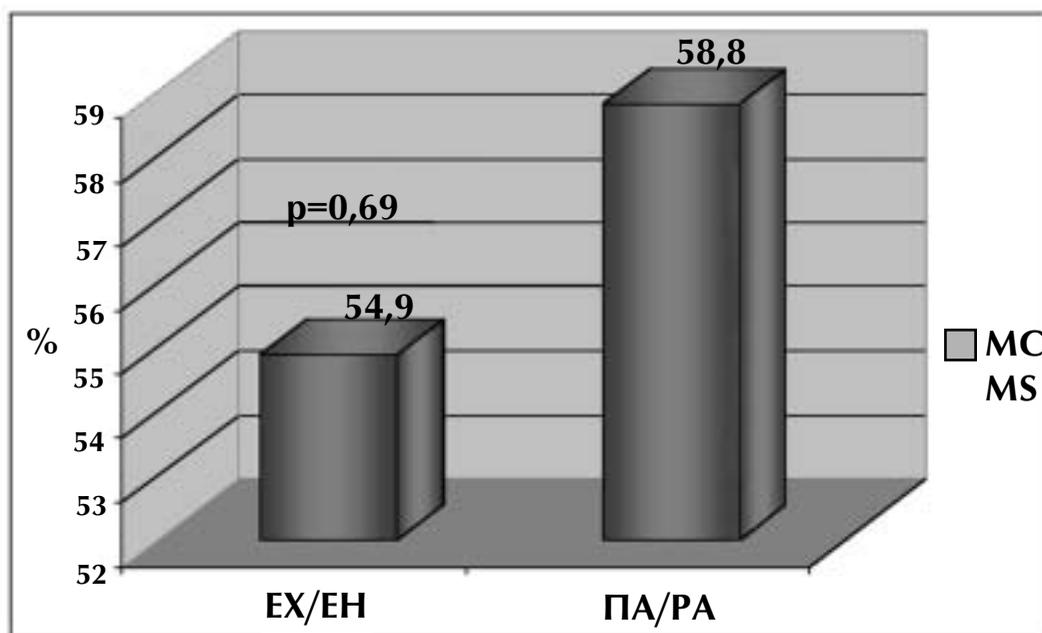
| | ПА (n=34) PA (n=34) | ЕХ (n=102) EH (n=102) | p |
|--|--------------------------------------|--|----------|
| Пол /мъже/, (%) Gender/Men, (%) | 17 (50) | 48 (47,1) | 0,77 |
| Възраст, г Age, y | 53,3 ± 10,7 | 50,5 ± 10,9 | 0,18 |
| Систолично АН, mmHg Systolic BP, mmHg | 155 (140-172) | 140 (130-160) | 0,02 |
| Диастолично АН, mmHg Diastolic BP, mmHg | 100 (80-101) | 90 (80-100) | 0,15 |
| ИТМ, kg/m² BMI, kg/m ² | 29,5 ± 6,1 | 28,9 ± 5,3 | 0,6 |
| Талия, см Waist circumference, cm | 91,9 ± 15,8 | 95,5 ± 14,5 | 0,26 |
| Серумен калий, mmol/l Serum potassium, mmol/l | 4,2 ± 0,6 | 4,8 ± 0,5 | <0,001 |
| Кръвна захар на гладно, mmol/l Fasting blood glucose, mmol/l | 5,3 (4,7-6,8) | 5,3 (4,8-6,2) | 0,79 |
| Общ холестерол, mmol/l Total cholesterol mmol/l | 5 ± 0,9 | 5,4 ± 1,1 | 0,09 |
| HDL-холестерол, mmol/l HDL-cholesterol, mmol/l | 1,2 ± 0,3 | 1,3 ± 0,43 | 0,43 |
| Триглицериди, mmol/l Triglycerides, mmol/l | 1,3 (1-2,1) | 1,3 (0,9-2) | 0,93 |

АН – артериално налягане; ИТМ – индекс на телесна маса;
BP – blood pressure; BMI – body mass index

Таблица 2. Сравнение между пациентите с ПА и здравите контроли (ЗК)

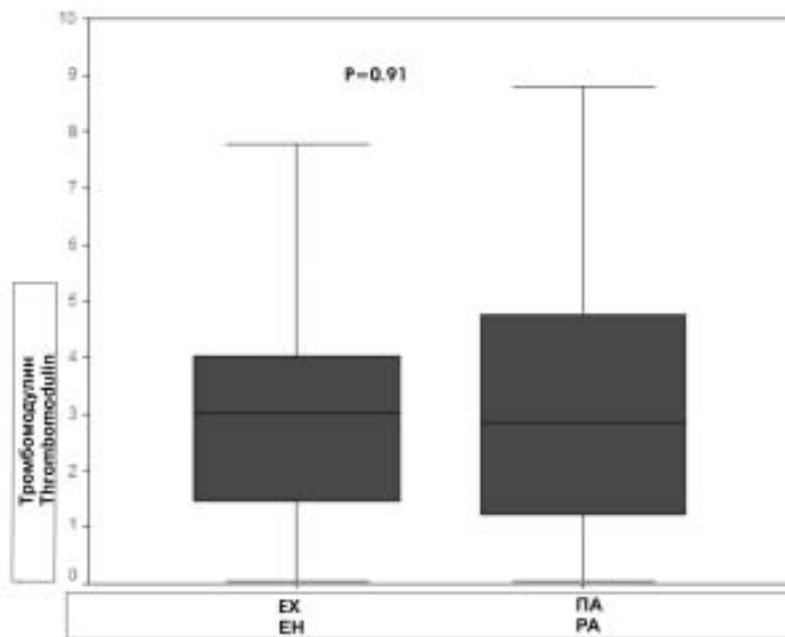
Table 2. Comparison between patients with PA and healthy subjects (HS)

| | ПА (n=34) PA (n=34) | ЗК (n=50) HS (n=50) | p |
|---|------------------------|------------------------|--------|
| Пол /мъже/, (%) Gender/Men, (%) | 17 (50) | 22 (44) | 0,59 |
| Възраст, г Age, y | 53,3 ± 10,7 | 35,8 ± 10,5 | <0,001 |
| Кръвна захар на гладно, mmol/l Fasting blood glucose, mmol/l | 5,3 (4,7-6,8) | 4,5 (4,19-5,22) | <0,001 |
| Общ холестерол, mmol/l Total cholesterol, mmol/l | 5 ± 0,9 | 4,8 ± 0,9 | 0,26 |
| HDL-холестерол, mmol/l HDL-cholesterol, mmol/l | 1,2 ± 0,3 | 1,2 ± 0,4 | 0,86 |
| Триглицериди, mmol/l Triglycerides, mmol/l | 1,3 (1-2,1) | 0,8 (0,6-1,4) | 0,003 |



Фигура 1. Честота на метаболитния синдром (МС) при болни с първичен алдостеронизъм (ПА) и есенциална хипертония (ЕХ).

Figure 1. Prevalence of the metabolic syndrome (MS) in patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EH).



Фигура 2. Нива на тромбомодулин при болни с първичен алдостеронизъм (ПА) и есенциална хипертония (ЕХ).

Figure 2. Thrombomodulin levels in patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EH)

Сравнение на нивата на тромбомодулин между пациенти с ПА и пациенти с ЕХ.

Резултатите от сравнението на нивата на тромбомодулин между пациенти с ПА и ЕХ са представени на фиг. 2, като не се установи статистически значима разлика между двете групи ($3,1 \pm 2,4$ ng/ml vs. $3,1 \pm 1,9$ ng/ml, $p=0,91$)

Дискусия

Въглехидратни нарушения и метаболитен синдром при ПА и ЕХ.

Интересът към изследване на въглехидратния и липидния метаболизъм при ПА се дължи не само на дългогодишните наблюдения, според които ПА е възможна причина за развитие на захарен диабет (5), но и на по-нови проучвания, които установяват повишена честота на сърдечно-съдови инциденти при ПА (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, ритъмни нарушения) в сравнение с ЕХ (3). От друга страна, епидемиологични проучвания показват, че МС е асоцииран с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2

(6) и сърдечно-съдови заболявания (7). Възниква въпросът дали повишеният сърдечно-съдов риск при ПА не е обусловен от съпътстващи въглехидратни или липидни нарушения?

В последните години както експериментални, така и клинични проучвания изучават взаимовръзката между алдостерона и въглехидратната обмяна, като главно *in vitro* проучванията представят доказателства за диабетогенен ефект на алдостерона. Възможни механизми на действие на алдостерона в тази насока са потискане на транскрипционната активност на гена на инсулиновия рецептор (8), стимулация на глюконеогенезата чрез глюкокортикоидния рецептор (9), развитие на инсулинова резистентност чрез разрушаване на инсулин-рецепторния субстрат (10). От друга страна, клиничните проучвания представят противоречиви данни, което вероятно се дължи на малкия брой изследвани болни в отделните групи и различните методи за оценка на въглехидратния

метаболизъм. Подобно на резултатите от нашето проучване, няколко изследвания показват липса на статистически значима разлика в нивата на кръвната захар на гладно между пациенти с ПА и контроли с ЕХ (11,12,13). Според други автори обаче се установява повишена гликемия на гладно при болни с ПА в сравнение с пациенти с ЕХ (14, 15), както и повишена честота на метаболитния синдром при ПА (14). Нашите резултати не потвърждават хипотезата за повишена честота на хипергликемията и на метаболитния синдром при ПА в сравнение с ЕХ, но въпреки това не е изключена възможността за влошаване на въглехидратните параметри при ПА в сравнение с тези на здрави контроли. Вниманието е фокусирано върху този проблем в няколко проучвания, при които се установява повишена кръвна захар на гладно при ПА в сравнение със здрави лица (16), както и инсулинова резистентност, оценена чрез показателите на кламп-техниката (17) или НОМА-индекса (12). Това е възможна интерпретация и на представените от нас данни, които показват повишена кръвна захар на гладно при ПА в сравнение със здрави, но в нашето проучване не може да бъде изключен ефекта на по-младата възраст на здравите контроли, която обуславя по-ниски нива на кръвната захар при тях. В тази насока от интерес би било изследването на здрави лица, съответни по пол и възраст, както и определянето почувствителни параметри за оценка на въглехидратния метаболизъм (ИРИ, НОМА-индекс, проинсулин), като такава проучване е в ход в нашата клиника като продължение на настоящето изследване.

Липидни нарушения при ПА и АХ. По отношение на влиянието на алдостерона върху мастната тъкан отново проучванията *in vitro* показват по-ясни и категорични данни от клиничните изследвания. Според експериментални данни взаимовръзката между алдостерона и мастната тъкан е двустранна, като от една страна алдостеронът директно повлиява основни функ-

ции на адипоцитите и стимулира образуването на проинфламаторни адипокини (18), а от друга страна- компоненти на мастната тъкан вероятно синтезират фактори, стимулиращи синтеза на минералокортикоиди (19). Въпреки че при пациенти с метаболитен синдром има публикувани данни за негативна корелация между алдостерон и HDL-холестерол (20), при болни с ПА досега не са установени влошени липидни показатели в сравнение със здрави контроли или с пациенти с ЕХ (20). Това се потвърждава и от резултатите от настоящето проучване, които не установяват статистически значима разлика в нивата на липидните показатели между пациенти с ПА и ЕХ. Понижените нива на триглицеридите при здрави в сравнение с ПА могат да бъдат свързани по-скоро с по-младата възраст на здравите контроли, отколкото с влошаване на липидния метаболизъм под влияние на алдостерона при ПА.

Тромбомодулин като маркер за оксидативен стрес при ПА и ЕХ. Ендотелната дисфункция се счита за състояние, предшестващо атеросклерозата. Добре познати рискови фактори като артериална хипертония, дислипидемия, хипергликемия, затлъстяване (в рамките на метаболитен синдром и самостоятелно), тютюнопушене могат да инициират ендотелна увреданачална стъпка в атеросклеротичния процес. Все още данните за инфламаторните белтъци като маркери на ендотелна дисфункция и оксидативен стрес при ПА са недостатъчни и противоречиви. Едно от последните изследвания в тази насока установява, че при пациенти с ПА са налице повишени нива на остеокалцин в сравнение с пациенти с ЕХ (21). Друго проучване, проведено наскоро, показва, че няма статистически значима разлика в нивата на Е-селектин и плазминоген активатор /t-PA/ при пациенти с ПА, ЕХ и феохромоцитом (22).

Един от най-използваните напоследък маркери за ендотелна дисфункция и възпадение е гликопротеинът тромбомодулин –

повърхностно-клетъчен гликопротеин, изолиран преди малко повече от 20 години, който се секретира основно от съдовите ендотелни клетки и взема участие в процесите на кръвосъсирване (23). Наскоро се установиха също така и други негови ефекти извън коагулационната каскада: участие в клетъчната пролиферация, адхезия и възпаление (23). Тези ефекти са възможни благодарение на малък участък в неговата молекула със структура подобна на епидермалния растежен фактор, който има митогенно действие върху фибробласти и гладко-мускулни клетки от клетъчни култура чрез активирането на протеинкиназа С и на митоген активирани протеинкинази (МАР-кинази) (24). Освен като протеин, свързан с клетъчните мембрани, тромбомодулинът съществува и в разтворима форма и би могъл да се използва като маркер на ендотелна активация и дисфункция, тъй като участва в развитието на атеросклеротичния процес и нивата му се повишават при състояние на съдова увреда (25). Съществуват много проучвания, в които тромбомодулинът е използван като маркер на ендотелна увреда (26, 27), но досега в литературата няма данни за неговите нива при ПА. В настоящето проучване не установихме статистически значима разлика между нивата на тромбомодулин при пациенти с ПА и болни с ЕХ. Подобно на нашите резултати, Petrak O. и сътр. (22) изследват друг маркер на ендотелна дисфункция – фактора на фон Вилебранг, който също така взема основно участие в процесите на кръвосъсирването, и не установяват разлика в нивата на гликопротеина между пациенти с ПА, болни с феохромоцитом и есенциална хипертония. Въз основа на всички тези данни може да се дискутира, че вероятно ендотелната дисфункция не е свързана с етиологията на артериалната хипертония (есенциална или ендокринна, в случая ПА). Поради това от интерес би било сравнението на маркери на ендотелна дисфункция, в частност тромбомодулин, между пациенти с ендокринна хипертония (ПА) и съответни по пол и възраст здрави лица.

Изводи. Резултатите от нашето проучване не установяват разлика между ПА и ЕХ по отношение на показателите на възлехигратната и липидната обмяна, метаболитния синдром и нивото на тромбомодулин. Не се потвърждава диабетогенно влияние на алдостерона или развитието на ендотелна дисфункция при пациенти с ПА в сравнение с болни с ЕХ. Необходими са допълнителни клинични проучвания с използването на съответни по пол и възраст здрави лица и по-чувствителни параметри на възлехигратния и липидния метаболизъм за изясняване на сърдечно-съдовия риск при болните с ПА.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Mulatero P, M Stowasser, KC Loh, CE Fardella, RD Gordon, L Mosso et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2004, 1045-1050
2. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. Vol 2005, *International Diabetes Federation*, 2005
3. Milliez P, X Girerd, PF Plouin, J Blacher, ME Safar, JJ Mourad. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 45, 2005, 8, 1249-50.
4. Doi SA, S Abalkhail, MM Al-Qudhaiby, K Al-Humood, MF Hafez, KA Al-Shoumer. Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. *J Hum Hypertens.*, 20, 2006, 7, 482-9
5. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med*, 273, 1965, 1135-43
6. Laaksonen DE, HM Lakka, LK Niskanen, GA Kaplan, JT Salonen, TA Lakka. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.*, 156, 2002, 11, 1070-7
7. Lakka HM, DE Laaksonen, TA Lakka, LK Niskanen, E Kumpusalo, J Tuomilehto, JT Salonen. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.*, 288, 2002, 21, 2709-16
8. Campion J, B Maestro, F Mata. Inhibition by aldosterone on insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 70, 1999, 211-8.

9. Yamashita R, T Kikuchi, Y Mori, K Aoki, Y Kaburagi, K Yasuda, H Sekihara. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J.*, 51, 2004, 243-51.
10. Hitomi H, H Kiyomoto, A Nishiyama, T Hara, K Moriwaki, K Kaifu, G Ihara, Y Fujita, T Ugawa, M Kohno. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 50, 2007, 4 750-5.
11. Widimsky J Jr, B Strauch, G Sindelka, J Skrha. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus. *Physiol Res.*, 50, 2001, 6, 603-7.
12. Catena C, R Lapenna, S Baroselli, E Nadalini, G Colussi, M Novello, G Favret, A Melis, A Cavarape, LA Sechi. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91, 2006, 9, 3457-63
13. Fallo F, P Della Mea, N Sonino, C Bertello, M Ermani, R Vettor, F Veglio, P Mulatero. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 20, 2007, 8, 855-61
14. Fallo F, F Veglio, C Bertello, N Sonino, P Della Mea, M Ermani, F Rabbia, G Federspil, P Mulatero. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91, 2006, 454-459.
15. Mosso LM, CA Carvajal, A Maiz, EH Ortiz, CR Castillo, RA Artigas, CE Fardella. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens.*, 25, 2007, 10, 2125-30
16. Shimamoto K, M Shiiki, T Ise, Y Miyazaki, K Higashiura, M Fukuoka, A Hirata, A Masuda, M Nakagawa, O Iimura. Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J Hum Hypertens*, 8, 1994, 755-9.
17. Widimsky J Jr, G Sindelka, T Haas, M Prazny, J Hilgertova, J Skrha. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res.*, 49, 2000, 241-4.
18. Masuzaki H, J Paterson, H Shinyama, NM Morton, JJ Mullins, JR Seckl, JS Flier. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 294, 2001, 5549, 2166-70
19. Ehrhart-Bornstein M, V Lamounier-Zepter, A Schraven, J Langenbach, HS Willenberg, A Barthel, H Hauner, SM McCann, WA Scherbaum, SR Bornstein. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 2003, 14211-6.
20. Fallo F, G Federspil, F Veglio, P Mulatero. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 9, 2007, 2,106-11.
21. Irita J, T Okura, S Manabe, M Kurata, K Miyoshi, S Watanabe, T Fukuoka, J Higaki. Plasma osteopontin levels are higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 19, 2006, 3, 293-7
22. Petrak O, J Jr Widimsky, T Zelinka, J Kvasnicka, B Strauch, R Holaj, T Stulc, T Kvasnicka, J Bilkova, J Skrha. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension. *Physiol Res.*, 55, 2006, 6, 597-602
23. Li YH, GY Shi, HL Wu. The role of thrombomodulin in atherosclerosis: from bench to bedside. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.*, 4, 2006, 2, 183-7.
24. Wouwer M Van de, D Collen, EM Conway. Thrombomodulin-Protein C-EPCR System. Integrated to Regulate Coagulation and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, 24, 2004, 1374-1383
25. Shah PK. Thrombogenic risk factors for atherothrombosis. *Rev Cardiovasc Med.*, 7, 2006, 1, 10-6.
26. Hjelstuen A, SA Anderssen, I Holme, I Seljeflot, TO Klemsdal. Effect of lifestyle and/or statin treatment on soluble markers of atherosclerosis in hypertensives. *Scand Cardiovasc J.*, 41, 2007, 5, 313-20.
27. Hetteema ME, D Zhang, K de Leeuw, Y Stienstra, AJ Smit, CG Kallenberg, H Bootsma. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther.*, 10, 2008, 2, R49.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Йоанна Матрозова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология

ул. Здраве №2, 1431 София

e-mail: jmatroзова@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Joanna Matroзова

Clinical Center of Endocrinology

2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria

e-mail: jmatroзова@abv.bg

Серумни нива на интерлевкин - 18 и интерлевкин – 10 при пациенти с тиреоидит на Hashimoto

Ж. Геренова¹, И. Манолова²

1- Катедра по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология,

2 - Лаборатория по клинична имунология, Университетска Болница, Тракийски Университет, Стара Загора

Measurement of Interleukin - 18 and Interleukin - 10 in sera of Patients with Hashimoto's Thyroiditis

J. Gerenova¹, I. Manolova²

1- Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology,

2- Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

Резюме

Тиреоидитът на Hashimoto (ТХ) е орган-специфично аутоимунно заболяване. Тежестта на ТХ се различава между отделните пациенти. Много цитокини могат да участват в този процес. За да установим включването на Th1 и Th2 лимфоцитните субпопулации и да изясним ролята им в различните стадии на заболяването ние изследвахме 56 пациента с аутоимунен тиреоидит: 8 пациента с с ТХ, еутиреоидна фаза (Group I); 10 пациента в хипотиреоидна фаза (Group II) и 38 лица лекувани с Levothyroxine (Group III). 23 здрави лица, близки по

Abstract

Hashimoto's thyroiditis (HT) is organ specific autoimmune disease. The severity of Hashimoto's disease varies among patients. Various cytokines may play role in this process. To study the involvement of Th1 and Th2 lymphocyte subpopulations and to clarify their role in different stages of disease we investigated fifty-six patients with autoimmune thyroiditis: 8 patients with euthyroid HT (Group I), 10 patients with hypothyroid HT (Group II), and 38 subjects treated with Levothyroxine (Group III). Twenty-three healthy subjects were included as controls. Concentrations of interleukin (IL) -18 and IL-10

пол и възраст на изследваните са включени като контроли. Концентрациите на IL-18 и IL-10 в серума на пациентите и контролите бяха определени чрез ELISA, използвайки готови търговски китове. IL-18 е статистически значимо по-висок както при всички пациенти с ТХ ($p < 0,05$), така и в двете групи – група II ($p = 0,016$) и група III ($p = 0,009$) в сравнение с контролите. Серумните концентрации на IL-10 в различните групи пациенти са с тенденция за пониски нива в сравнение с контролите. Тези резултати показват, че определянето на IL-18 и IL-10 в периферна кръв дава информация за участието на цитокиновата каскада в процесите определящи тежестта на тиреоидита на Hashimoto.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Тиреоидит на Hashimoto, цитокини, IL-10, IL-18.

Автоимунният тиреоидит известен още като хроничен лимфоцитарен или тиреоидит на Hashimoto (ТХ), се характеризира с инфилтриране на щитовидната жлеза с клетки на имунното възпаление и продукция на аутоантитела, насочени към специфичните тиреоидни антигени – тиреоглобулин и тиреоидна пероксидаза. В редица случаи се установява хипотиреоидизъм дължащ се на разрушаване на фоликуларните клетки и последваща фиброза на щитовидната жлеза. Много цитокини вземат участие в този процес. Един от най-важните фактори, е участието на Th1 и Th2 лимфоцитните субпопулации, с различни и в някои случаи дори противоречиви функции (1, 11). Някои автори считат ТХ за Th1 заболяване (2, 9), други намират белези на смесен Th1 и Th2 отговор (5, 12). Ролята на

in the serum samples of patients and controls were evaluated by ELISA, using commercially available kits. IL-18 was significantly higher in all HT patients ($p < 0,05$) and both group II ($p = 0,016$) and group III ($p = 0,009$) in comparison with controls. Concentrations of IL-10 in subgroups of patients tended to be lower in comparison with the controls. These results suggest that the determination of IL-18 and IL-10 in peripheral blood provides information about the involvement of cytokine network in the severity of Hashimoto's thyroiditis.

KEY WORDS: Hashimoto's thyroiditis, cytokines, IL-10, IL-18.

интерлевкин (IL) – 18 и IL-10, в процесите участващи и обуславящи тежестта на протичането на ТХ все още не е напълно изяснена.

IL-18 е проинфламаторен цитокин, принадлежащ към семейството на IL-1 цитокина поради сходната им структура, рецептори, качества, действие. IL-18 регулира продукцията на Th1 цитокини и участва в процесите на клетъчно медираната цитотоксичност (7). Th2 клетките участват в продуцирането на IL-4, IL-10 и IL-13, които са отговорни за антитяло медирания имунен отговор (10).

Цел: Да се установи възможното наличие на нарушен баланс на Th1/Th2 клетките при пациенти с тиреоидит на Hashimoto и да се изясни ролята им в различните фази на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Изследвани са петдесет и шест пациента с аутоимунен тиреоидит: 8 пациента в еутиреоидна фаза (Group I), 10 пациента в хипотиреоидна фаза (Group II), и 38 лица лекувани с Levothyroxine (Group III). 23 здрави лица, близки по пол и възраст на изследваните са включени като контроли. Серумните нива на fT4, TSH, ТРО антителата (ТРОАб) бяха измерени при всички пациенти. Диагнозата тиреоидит на Hashimoto бе поставена на базата на: наличие на ТРОАб, дифузна хипоехогенност на тиреоидния паренхим, липса на клинични данни за епизод на хипертиреоидизъм, лечение с кордарон, литий, гама-интерферон; бременност през последните 12 месеца. Серумите на пациентите и контролите бяха замразени до изследването на -20 С. По време на събиране на пробите, никой от изследваните нямаше клинични данни за интеркурентно заболяване. Концентрациите на IL-18 и IL-10 в серума на пациентите и контролите бяха определени чрез ELISA, използвайки готови търговски китове (R&D Systems, Minneapolis, USA).

Статистически анализ

Всички резултати са представени като mean \pm SEM. Серумните нива на цитокините са сравнени с непараметричния Mann-Whitney U test. За всички статистически анализи е приемано за ниво на достоверност $p=0.05$.

РЕЗУЛТАТИ:

Концентрациите на IL-18 и IL-10 в различните подгрупи на пациентите с ТХ и контролните лица са представени на таблица 1.

IL-18 е статистически значимо по-висок както при всички пациенти с ТХ ($p<0,05$), така и в двете групи – група II ($p=0,016$) и група III ($p=0,009$) в сравнение с контролите (фиг. 1). Серумните концентрации на IL-10 в различните групи пациенти е с тенденция за по-ниски нива в сравнение с контролите (фиг. 2).

ОБСЪЖДАНЕ:

Mazziotti и сътр. при флоуцитометрично изследване на лимфоцити от периферна кръв установяват доминиране на Th1 имунния отговор, с разлика в експресията на IL-4 от CD4+ лимфоцитите на пациентите с ТХ в еутиреоидна и хипотиреоидна

Таблица 1. Концентрация на интерлевкин (IL) – 18 и IL-10 в серума (pg/ml) на различните групи пациенти с тиреоидит на Hashimoto (ТХ) и здрави контроли (mean \pm SEM).

Table 1. Concentrations of interleukin (IL) – 18 and IL-10 (pg/ml) in the groups of Hashimoto's thyroiditis patients (HT) and in the controls (mean \pm SEM).

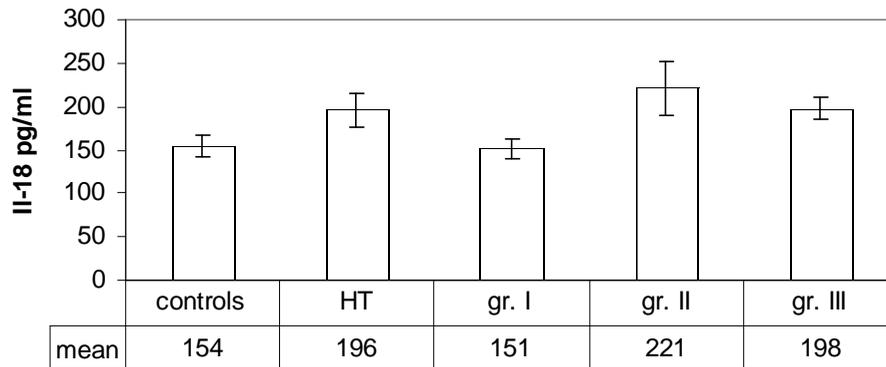
| Групи/Group | IL-18 | | IL-10 | |
|-------------------|----------------------|-----|-------|------|
| | mean | SEM | mean | SEM |
| Контроли/Controls | 154 ^{1,2,5} | 13 | 0,80 | 0,23 |
| ТХ/HT | 196 ⁵ | 19 | 0,45 | 0,09 |
| Gr. I | 151 ^{3,4} | 11 | 0,40 | 0,20 |
| Gr. II | 221 ^{1,3} | 30 | 0,49 | 0,21 |
| Gr. III | 198 ^{2,4} | 13 | 0,46 | 0,12 |

Статистическа значимост/Statistical significance:

2, 4, 5: $p<0,05$

1, 3: $p<0,01$

IL-18



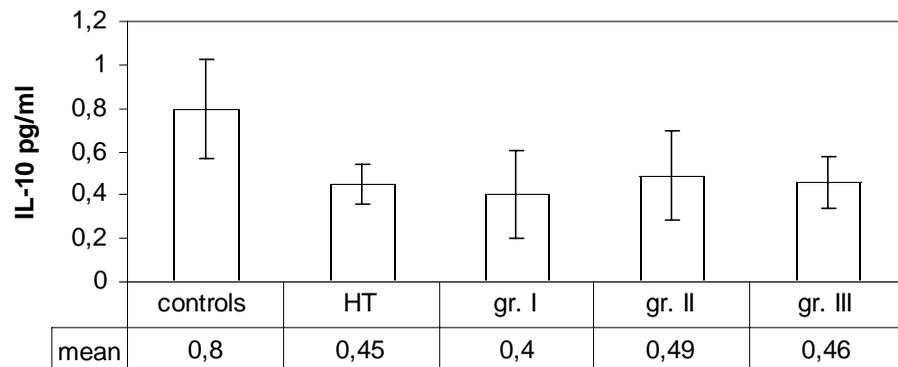
Фигура 1. Серумни нива на интерлевкин (IL) - 18 (pg/ml) в различните групи пациенти с тиреоидит на Hashimoto (HT) и здрави контроли (mean \pm SEM).

Figure 1. Serum levels of interleukin (IL) - 18 (pg/ml) in different groups of Hashimoto's thyroiditis patients (HT) and controls (mean \pm SEM).

IL-10

Фигура 2. Серумни нива на интерлевкин (IL) - 10 (pg/ml) в различните групи пациенти с тиреоидит на Hashimoto (HT) и здрави контроли (mean \pm SEM).

Figure 1. Serum levels of interleukin (IL) - 10 (pg/ml) in different groups of Hashimoto's thyroiditis patients (HT) and controls (mean \pm SEM).



фаза (8). Тези данни са в съгласие с установените от нас различия в серумните нива на IL-18 в различните фази на заболяването. Следователно можем да предположим наличие на различен имунологичен статус на пациентите с ТХ в еутиреоидна и хипотиреоидна фаза.

IL-18 е функционално свързан с IL-12 и двата цитокина водят синергично до продукция на Th1 цитокини и участват в клетъчно медираната цитотоксичност. Установените високи серумни нива на IL-12 при пациентите с ТХ потвърждават ролята му за модулацията на имунните реакции при аутоимунния тиреоидит (4, 9).

Del Prete и сътр. доказаха важната роля на IL-10 за потискане на Th1 имунния отговор при човека и възможността му да потиска възпалителните реакции (3). Нашите резултати, демонстриращи високи серумни нива на IL-18 и тенденция за ниски серумни нива на IL-10 при пациентите с ТХ, както и тези на Itoh и сътр. (6) водят до извода за преобладаване ефекта на цитокините, отговорни за Th1 имунния отговор при тиреоидита на Hashimoto.

Нашите резултати показват, че Th1 белезите на имунния отговор, характерни за клетъчния имунитет преобладават при ТХ; особено при пациентите в хипотирео-

идна фаза на заболяването и не се променя значимо след лечението с Levothyroxine.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ние можем да заключим, че определянето на IL-18 и IL-10 в периферна кръв дава информация за участието им в имунните процеси, обуславящи тежестта на Тиреоидита на Hashimoto.

Благодарност /Acknowledgements

Това проучване е финансирано от научен проект No 1/2007 на Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ajjan R.A, P.F. Watson, A.P. Weetman. Cytokines and thyroid function. *Advances in Neuroimmunology*. 6, 1996, 359-386.
2. Colin I.M, J. Isaac, P. Dupret, T. Ledant, J.L. Hautcourt. Functional lymphocyte subset assessment of the Th1/Th2 profile in patients with autoimmune thyroiditis by flowcytometric analysis of peripheral lymphocytes. *J Biol Regul Homeost Agents*, 18, 2004, 1, 72-76.
3. Del Prete G.F, M. De Carli, F. Almerigogna, M.G. Giudizi, R. Biagiotti, S. Romagnani. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J. Immunol*, 150, 1993, 353-360.
4. Halacheva K., J. Gerenova, S. Dimova. Increased levels of serum IL-12 in patients with autoimmune thyroid diseases. *Clinical application of immunology*. 21, 2005, 3, 480-484.
5. Heuer M, G. Aust, S. Ode -Hakim, W.A. Scherbaum. Different cytokine mRNA profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and non-autoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*, 6, 1996, 2, 97-105.
6. Itoh M, K. Uchimura, M. Makino, T. Kobayashi, P. Hayashi, M. Nagata, X. Kakizawa, K. Fujiwara, A. Nagasaka. Production of IL-10 and IL-12 in CD40 and interleukin 4-activated mononuclear cells from patients with Graves' disease. *Cytokine*, 12, 2000, 6, 688-693.
7. Lebel -Binay S, A. Berger, F. Zinzindohoue, P.H. Cugnenc, Thiounn N, W.H. Fridman, F. Pages. Interleukin-18: biological properties and clinical implications., *European Cytokine Network*, 11, 2000, 1, 15-26.

8. Mazziotti G, F. Sorvillo, C. Naclerio, A. Farzati, M. Cioffi, R. Perna, G. Valentini, B. Farzati, G. Amato, C. Carella. Type-1 response in peripheral CD4+ ana CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocr*, 148, 2003, 383-388.

9. Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis A.D, Baxevas C.N, Goula M, Papamichail M. Th1 and Th2 serum cytokine profile characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2). *Neuroimmunomodulation*, 11, 2004, 4: 209-213.

10. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm, *Immunol Today*, 18, 1997, 6, 263-266.

11. Sterzl I. Cytokines - structure and function I, *Allergie*, 1999, 2, 82-90.

12. Weetman A.P. Cellular immune responses in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol*, 61, 2004, 405-413.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Жулиета Геренова, гм
УМБАЛ „Ст. Загора“, Клиника по вътрешни болести/Ендокринология
Ул. „Армейска“ 11, 6003 Стара Загора
Тел./Факс: 042 600 726
E-mail: j_gerenova@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Julieta Gerenova, MD, PhD
UMBAL „Stara Zagora“, Department of Internal Medicine/Endocrinology
11, Armeiska str., 6003 Stara Zagora
Тел./Факс: 042 600 726
E-mail: j_gerenova@hotmail.com

Проучване върху ефективността на таблетки калциев L-аспартат самостоятелно и в комбинация с витамин D

Борисова А-М, *Титева С, Влахов Й, Манова Ю, ***Везенков Л, *Иванов Л, Атанасова И, Асланова Н, **Вуков М.

Университетска болница по ендокринология, Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, МУ – София; *Категра по Технологии на лекарствените средства с биофармация, Фармацевтичен факултет на МУ – София; **Национален център по здравна информация, МУ – София; ***Категра по органична химия, ХТМУ – София

Study on the Therapeutic Effect of Tablets Calcium L-aspartate as a Monotherapy and Combined with Vitamin D

Borissova A-M, *Titeva S, Vlahov J, Manova U, ***Vezenkov L, *Ivanov L, Atanasova I, Aslanova N, **Vukov M.

University Hospital of Endocrinology, Clinic of Thyroid and Metabolic bone diseases, Medical university – Sofia. *Department on Technology of drugs with biopharmacy, Faculty of Pharmacy in Medical University – Sofia. **National center of health information, Medical university – Sofia. ***Department of Organic Chemistry, HTMU – Sofia.

Резюме

Изследвана е ефективността на таблетки калциев L-аспартат приложени самостоятелно и в комбинация с витамин D при 60 жени на средна възраст $67,2 \pm 10,55$ години (от 54 до 82 години). Жените са разделени на произволен принцип на две групи според приложената лечебна схема: *Група А* – включено лечение само с таблетки калциев L-аспартат, 30 болни на средна възраст

Abstract

We studied the effect of a new tablets of calcium L-aspartate as mono- and combined therapy with vitamin D, in 60 females, mean age $67,2 \pm 10,55$ years (54 to 82 years). The women were treated with two therapy schemes thus being divided in two groups: *Group A* – monotherapy with tablets of calcium L-aspartate, 30 patients, mean age $63,4 \pm 9,94$ y. and *Group B* – combined therapy with tablets of calcium L-

– 63,4±9,94г. и Група Б – включено лечение с таблетки калциев L-аспартат + витамин D, 30 болни на средна възраст – 70,93±9,95 г, p<0,005. Назначи се перорален прием на проучваните таблетки калциев L-аспартат в доза 3x350 mg по време на хранене за група А респ. група Б и допълнително към таблетките калциев L-аспартат при група Б се включи и лечение с Vigantol – 5 капки приети еднократно седмично на гладно сутрин. За група А нивото на Са намалява с 2,5% (ΔCa e -0,0656±0,117, T=2,889, p=0,08) и за група Б нивото на Са нараства с 1,7% (ΔCa 0,0411±0,127, T=2,083, p=0,047). Във връзка със сезонния дефицит на витамин D нивото на PTH в група А се повишава с 17,90% (ΔPTH +9,826, p<0,02), но едва с 4,09% в група Б (ΔPTH +1,9419, NS). Трябва специално да се отбележи, че стартът на лечението бе в началото на есента, а краят му през декември. От месец октомври в нашата страна започва сезонното намаляване на витамин D. С това стартира и сезонното повишение в нивото на PTH сред населението ни. Въпреки този сезонен феномен нивото на PTH при жените от група Б нараства едва с 2,0% благодарение на провежданото комбинирано лечение (таблетки калциев L-аспартат и витамин D). Ако не беше терапевтичната намеса, нивото на паратхормона би се повишило в значително както е в група А (p<0,02). Това е основният патогенетичен механизъм за обусловеното от възрастта рушене на костната тъкан, което води до развитие на остеопороза. С това проучване отново се илюстрира необходимостта от въвеждане на стандартна превантивна програма на възрастното население с калциеви препарати и витамин D.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: субституция с таблетки калциев L-аспартат и витамин D, паратхормон, остеопороза

aspartate and vitamin D, 30 patients, mean age 70,93±9,95 г, p<0,005. The study started in September and finished at the end of December. All patients received tablets of calcium L-aspartate per os in a dose 3x350 mg during meals. Group B received also Vigantol – 5 drops once a week in the morning before meal. After the treatment calcium serum level decreased in group A by 2,5% (ΔCa e -0,0656±0,117, T=2,889, p=0,08) while in group B it increased by 1,7% (ΔCa 0,0411±0,127, T=2,083, p=0,047). In connection with the seasonal deficiency of vitamin D, PTH serum level increased in group A with 17,90% (ΔPTH +9,826, p<0,02), and only with 4,09% in group B (ΔPTH +1,9419, NS). We paid special attention on the autumn start of the therapy and its December finish. In our country we find a seasonal decrease of vitamin D starting in October and a seasonal increase in PTH. Despite this seasonal change PTH level in group B patients increase by 2,0% due to the combined therapy (tablets of calcium L-aspartate and vitamin D). Otherwise the PTH level would increase till the end of the critical season-March. This is the main pathogenic mechanism of age-determined bone tissue degradation and osteoporosis. In conclusion, this study illustrates the necessity of a standard prevention program with calcium and vitamin D for aged population.

KEY WORDS: substitution with tablets calcium L-aspartate and vitamin D, parathyroid hormone, osteoporosis

Плазменото ниво на калция се регулира от паратхормона (PTH), витамин D и неговите деривати, които влияят на ниво бъбрек, скелет и черва. Адекватен калциев прием е необходим, за да се превентира мобилизацията на калций от костта, където 99% от калция е депозирани. Ефектът на калциевата суплементация върху костта зависи от възрастта, менопаузалния статус, приема на калций и нивото на витамин D.

С намаление на плазменото ниво на калция се повишава секрецията на PTH. Под негово влияние се повишава тубулната реабсорбция на калций, бъбречния синтез на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и се повишава се чревната абсорбция на калций. Повишеният PTH води до повишение и в костния turnover с доминиране на резорбцията над формирането. Така се стига до негативен калциев баланс.

Мета-анализът на рандомизирани клинични проучвания при постменопаузални жени показва, че калцият намалява с 2% костната загуба след повече от 2 години приложение (3). В таблица 1 са представени препоръките за дневния прием на калций според възрастта (5).

Таблица 1. Необходим дневен прием на калций

Table 1. Necessarily daily intake of calcium

| Възраст/ Age | Количество (mg/дневно) Quantity (mg/daily) |
|--|--|
| 9-18 години 9-18 years | 1300 |
| 19-50 години/ 19-50 y | 1000 |
| > 50 години/ >50 y | 1200 |
| Горна граница за субституция Upper limit for substitution | 2500 |

Калциевият карбонат съдържа 40% елементарен калций и стои в основата на някои препарати. Калциевият карбонат има добра абсорбция и приет с храната се усвоява дори при ахлорхидрия (4). Калциевият фосфат води по-рядко до констипация (за разлика от карбоната). Калциевият цитрат съдържа 24% елементарен калций, има по-висока бионаличност отколкото калциевия карбонат и може да се взема на гладно.

Проведените *in vivo* изследвания на процесите на абсорбция и екскреция на калциев-бис-DL-аспартат и калциев L-аспартат върху опитни животни (плъхове) показват, че с калциев L-аспартат се постига по-висока резорция на калция в сравнение с рацемичната форма. Използването на калциеви соли на органичните киселини, в частност на калциев аспартат в значителна степен намаляват страничните ефекти, наблюдавани при другите калциеви соли и се осигурява по-добра резорбция и задоволителни серумни нива на калциеви йони за по-продължителен период от време. L-аспартовата киселина, известна още като L-аспартат или L-амино-сукцинат, се отнася към групата на неесенциалните аминокиселини, тъй като при нормални физиологични условия достатъчно количество от киселината се синтезира в тялото и така се посрещат нуждите на организма. L-аспартовата киселина служи като прекурсор при синтеза на протеини, олигопептиди, пурины, пиримидини, нуклеинови киселини и L-аргинин. Калциевият L аспартат е включен в позитивния лист (Annex) в Directive 2001/15/EC като възможен източник на аспаргинова киселина в храна за специални медицински цели.

ЦЕЛ

Да се изследва ефективността на таблетки Калциев L-аспартат 350 mg (Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София) при лечението на жени в менопауза с данни за остеопороза/остеопения.

МАТЕРИАЛ

Изследвани са 60 жени, на средна възраст $67,2 \pm 10,55$ години (от 54 до 82 години). В проучването са включени жени след 50-годишна възраст без ограничения за горната граница. Само 23,3% (14/60) са жените до 59 години, 30% (18/60) – 60-69 години, 33,3% (20/60) – 70-79 години и 13,3% (8/60) – ≥ 80 години. Участничките не провеждат антиостеопорозно лечение в момента на проучването. Специалното изискване за включване в проучването бе да не е провеждано антиостеопорозно лечение за срок от минимум една година назад.

Препаратът се приложи самостоятелно и в комбинация с витамин D при две групи с равен брой жени. Участничките са разделени на произволен принцип на две групи според приложената лечебна схема:

Група А – 30 болни на средна възраст $63,4 \pm 9,94$ години, включено лечение само с таблетки Калциев L-аспартам, 350 mg;

Група Б – 30 болни на средна възраст $70,93 \pm 9,95$ години, включено лечение с Калциев L-аспартам, 350 mg + витамин D (Vigantol);

Жените от група Б са на значимо по-голяма възраст спрямо жените от група А ($p < 0,005$).

Изследването стартира през месец септември и приключи в края на месец декември. Това е периодът на прогресивно нарастване в честотата на дефицит на витамин D, което е идеалният период за изпитване ефективността на калицев препарат. Назначи се перорален прием на проучваните таблетки Калциев L-аспартам в доза 3×350 mg по време на хранене за група А респ. група Б и допълнително към таблетките Калциев L-аспартам при група Б се включи и лечение с Vigantol – 5 капки приети еднократно седмично на гладно сутрин.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Определи се серумното ниво на общия калций чрез колориметричен метод с Arsenazo III, а серумното ниво на неорганичния фор-

фор с UV-тест с амониев молибдат. Тоталният протеин се определи по биоретов end point метод. Причината да се изследва серумното ниво на общия белтък бе фактът, че 50% от серумния калций се транспортира от белтъците. По този начин ние осигуряваме прецизност в определянето на серумния калций. Използвани са реактиви на фирма DIALAB, Австрия и апарат автоматичен биохимичен анализатор COBAS MIRA PLUS, фирма ROCHE.

Определи се и серумното ниво на паратхормон (PTH) по метода CLIA, с реактиви на фирма Siemens (Bayer-Diagnostics), на апарат IMMULITE, фирма SIEMENS (Bayer-Diagnostics).

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ:

1. Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни при нормално разпределение

2. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

3. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната и 95% доверителен интервал на средната

4. Коефициент на линейна корелация – параметричен (Pearson), (6, 7).

РЕЗУЛТАТИ

Участничките в проучването са изследвани двукратно – изходно и след три месеца лечение:

- за *група А* – на лечение само с таблетки Калциев L-аспартам в доза 3×350 mg по време на хранене;

- за *група Б* – на лечение с таблетки Калциев L-аспартам в доза 3×350 mg по време на хранене + Vigantol (5 капки приети еднократно седмично на гладно сутрин);

На всеки участник е взета венозна кръв сутрин на гладно преди приема на медикаментите свързани с проучването, както и

на медикаменти прилагани за групи придружаващи заболявания (антихипертензивни средства и групи).

Проследен е калциево-фосфорния баланс, отговорът на паратхормона на сезонната динамика в нивото на витамин D, както и ролята на терапевтичната намеса

Таблица 2. Изходни данни на всички параметри общо за цялата група жени (n=60) и за всяка подгрупа А и Б

Table 2. Initial values of all parameters for the whole group (n=60) and for each subgroup A and B

| Показател/ Parameter | Калций/ Calcium (Ca) | Фосфор/ Phosphate (P) | общ белтък/ Total protein (TP) | Паратхормон/ Parathyroid hormone (PTH) |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| Общо /Total (n=60) | 2,32±0,91 | 1,08± 0,17 | 74,4±4,7 | 50,28±33,76 |
| Група А /Group A (n=30) | 2,35±0,08 | 1,13± 0,16 | 73,9±4,9 | 52,17±39,42 |
| Група Б /Group B (n=30) | 2,29±0,09 | 1,02±0,16 | 74,9±4,5 | 48,38±27,53 |

Таблица 3. Данни на изследваните параметри след 3 месеца лечение общо за цялата група жени (n=60) и за всяка подгрупа А и Б

Table 3. Studied parameters after 3 months' treatment for the whole group (n=60) and for each subgroup A and B

| Показател/ Parameter | Калций/ Calcium (Ca) | Фосфор/ Phosphate (P) | общ белтък/ Total protein (TP) | Паратхормон/ Parathyroid hormone (PTH) |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| Общо /Total (n=60) | 2,32±0,11 | 1,11± 0,13 | 72,3±5,1 | 57,05±31,8 |
| Група А /Group A (n=30) | 2,30±0,12 | 1,11± 0,12 | 74,3±4,1 | 64,5±33,8 |
| Група Б /Group B (n=30) | 2,34±0,09 | 1,12±0,15 | 73,3±4,7 | 49,6±28,2 |

самостоятелно с таблетки Калциев L-аспартат или комбинирано – таблетки Калциев L-аспартат и витамин D. Данните от изследванията изходно и след 3 месеца лечение са представени в таблица 2 и таблица 3.

В следващата таблица 4 се представят промените в основните проследени параметри – калций, фосфор, паратхормон изходно и след три месеца лечение и процентните разлики в промените в тях за двете лечебни групи.

Таблица 4. Данни на изследваните параметри изходно и след 3 месеца лечение за всяка подгрупа А и Б

Table 4. Values of the studied parameters before and 3 months after treatment for each subgroup A and B

| Лечебна схема/ Treatment model | Серумен калций/ Serum calcium | Серумен фосфор/ Serum phosphate | Паратхормон/ Parathyroid hormone |
|--|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| само таблетки Калциев L-аспартат/ Tablets Calcium L-aspartate | | | |
| Изходно/before treatment | 2,35±0,08 | 1,13±0,16 | 52,17±39,4 |
| след 3 месеца лечение/ after 3 months treatment | 2,30±0,12 | 1,11± 0,12 | 64,5±33,8 |
| | ↓ с 2,13% | ↓ с 1,77% | ↓ с 23,63% |
| Таблетки Калциев L-аспартат+Vigantol/ Tablets Calcium L-aspartate+ Vigantol | | | |
| Изходно/before treatment | 2,29±0,09 | 1,02±0,16 | 48,38±27,5 |
| след 3 месеца лечение/ after 3 months treatment | 2,34±0,09 | 1,12±0,15 | 49,60±28,23 |
| | ↑ с 2,18% | ↑ с 9,8% | ↑ с 2,0% |

Трите параметъра (калций, фосфор и РТН) са изследвани и като ΔCa , ΔP , ΔPTH (разлики преди и след лечението за всяко лице от двете подгрупи и за всеки параметър) в двете лечебни схеми. При сравнение на ΔCa (изходно и след 3 месеца лечение) средно за всяка от подгрупите се установява значима разлика в нея. За *група А* нивото на Са намалява с 2,5% ($\Delta Ca = -0,0656 \pm 0,117$, $T=2,889$, $p=0,08$) и за *група Б* нивото на Са нараства с 1,7% ($\Delta Ca = 0,0411 \pm 0,127$, $T=2,083$, $p=0,047$). По отношение на фосфора разликата е голяма, поради прякото влияние на витамин D върху него. За *група А* с напредването на зимния сезон и задълбочаване дефицита на витамин D, фосфора намалява с 2,6% (ΔP за *група А* е $-0,03 \pm 0,01$,

$T=0,331$, NS), но при *група Б*, която получава витамин D, нивото му нараства с 9,9% (ΔP за *група Б* е $0,10 \pm 0,01$, $T=3,971$, $p<0,001$). Най-граматични са промените в РТН. Във връзка с дефицита на витамин D нивото на РТН в *група А* се повишава с 17,90% ($\Delta PTH +9,826$, $p<0,02$), но нараства едва с 4,09% в *група Б* ($\Delta PTH +1,9419$, NS), таблица 5.

Серумното ниво на общия белтък остана нормално през целия период на наблюдение, което осигури верността на получените стойности на серумния калций. Трябва да се отбележи, че при нито една от болните не бяха отбелязани странични лекарствени реакции.

Таблица 5. Делта Ca, P, PTH преди и след лечението за двете подгрупи и за всеки параметър

Table 5. Delta Ca, P, PTH before and after the treatment in the two subgroups and for each parameter

| Параметър Parameter | Δ калций Delta calcium | Δ фосфор Delta phosphate | Δ паратхормон Delta PTH |
|---------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------|
| Група А Group A | 2,5% 0,0656±0,117 T=2,889, p=0,08 | 2,6% -0,03±0,01 T=0,331, NS | 17,90% +9,826, p<0,02 |
| Група Б Group B | 1,7% 0,0411±0,127 T=2,083, p=0,047 | 9,9% 0,10±0,01 T=3,971, p<0,001 | 4,09% +1,9419, NS |

ОБСЪЖДАНЕ

В момента се счита, че при ниво на 25(OH)D <15 ng/ml е налице дефицит на витамин D, а при ниво на 25(OH)D >32 ng/ml се приема за достатъчно ниво, непозволяващо нарастване в нивото на паратхормона (11). При изследване на жени с бедрени фрактури Stengel SV. et al (2005) установяват дефицит на 25(OH)D <15 ng/ml при 57% от тях (10). Ефектите на витамин D върху фрактурите отчасти се дължи и на благоприятните му ефекти върху мускулната функция, с което намаляват паданията (2). При 15 от изследваните жени изходно се установи повишен PTH над горната граница на метода (25% от всички изследвани). След 3 месеца лечение броят на жените с повишен PTH намаля на 12 и това е 20% от всички изследвани (NS). Средното ниво на PTH при жените с повишение в този параметър изходно е 96,2±68,2 pg/ml, а след 3 месеца лечение – 84,1±71,5 pg/ml. Това намаление възлиза на 12,57%. Трябва специално да се отбележи, че стартът на лечението бе в началото на есента, а краят му през декември. От месец октомври в нашата страна започва сезонното намаление на витамин D (1). С това стартира и сезонното повишение в PTH на населението ни. Въпреки този сезонен феномен нивото на PTH при жените от *група Б* все

пак нараства само с 2,0% благодарение на провежданото комбинирано лечение (таблетки Калциев L-аспартат и витамин D). Като се има предвид възрастният състав на проучваната група жени (77% са над 60-годишна възраст), вероятно повишение в нивото на PTH изобщо не би настъпило, ако дозата на Vigantol бе удвоена. Физиологичните промени са свързани с намалените възможности на бъбрека с напредване на възрастта да преработват витамин D, поради което с увеличение на възрастта нараства и PTH. Това става особено изразено през есенно-зимния сезон, когато възрастните обичайно показват висок PTH. Последните препоръки на СЗО внасят корекция в дозата на витамин D, с която се успява да се поддържа нормално ниво на PTH (8, 9). Авторите считат, че за превенция на дефицита на витамин D, повечето лечебни схеми изискват адекватен прием на витамин D (400-800 IU дневно). Най-новите данни показват необходимост от 1000 IU/дневно или дори повече (8). Ако не беше терапевтичната намеса, нивото на паратхормона би се повишило много повече до края на критичния сезонен подем – месец март. Това е основният патогенетичен механизъм за обусловеното от възрастта рушене на костната тъкан, което води до развитие

на остеопороза. С това проучване отново се илюстрира необходимостта от въвеждане на стандартна превантивна програма на възрастното население с калциеви препарати и витамин D. Честотният анализ показва, че дори при този минимален срок лечение от 3 месеца жените в група А показват в 67% нормално ниво на РТН, а в група Б – 80%. Следователно с комбинираното лечение таблетки Калциев L-аспартам и витамин D по-ефективно се намалява нивото на РТН.

Заключение: При жените от група А (63,4±9,94 години) приложението само на таблетки Калциев L-аспартам в късия тримесечен период не успява да задържи нивото на калция и паратхормона. При жените от група Б (70,93±9,95 години), които са повече заплашени от сезонния дефицит на витамин D, под влияние на таблетки Калциев L-аспартам и витамин D значимо нараства ΔCa и незначимо $\Delta РТН$. Следователно основният извод е, че е необходимо да се провежда комбинирано лечение с калций-съдържащи препарати и витамин D и особено при по-рисковата възрастна група на по-възрастните жени.

5. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int.* Sep 2008;19(9):1283-1290.

6. Lloyd Fisher, Gerald van Belle Biostatistics. In: A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC.* New York, 1993, p. 991.

7. Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. In: *Psychology Press, East Sussex, UK*, 1997, p. 386.

8. Shea B, Wells G, Cranney A. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev Aug 2002;23(4):552-559.*

9. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, *National Academy Press*; 1997.

10. Stengel SV, Kemmler W, Pintag R. et al. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* Jul 2005;99(1):181-188.

11. Winters-Stone KM, Snow CM. Site-specific response of bone to exercise in premenopausal women. *Bone.* Dec 2006;39(6):1203-1209.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Шинков А, А-М. Борисова, М. Боянов, М. Митков, Т. Русев, Й. Влахов. Честота на недостатъчност на витамин D сред възрастни и стари жени, *Ендокринология*, 2008, 3,112-124.

2. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* Sep 27 1990;323(13):878-883.

3. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int.* Mar 2002;13(3):205-210.

4. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc.* Nov 2004;36(11):1985-1996.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София, Тел: 987 15 53
E-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Недиагностицираният диабет е по-чест сред младите и сред мъжете

Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Асланова Н, Влахов Й,
*Вуков М.

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет-София

*Център за медицинска информация, Медицински университет-София

Undiagnosed Diabetes Mellitus is More Common in the Young and in the Males

A-M. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, I. Atanassova, N. Aslanova, J. Vlahov, M. Vukov
University Hospital of Endocrinology and
National Centre for Medical Information, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Проблемът недиагностиран захарен диабет съществува в целия свят, както и в нашата страна.

Цел: Да се проучи възрастовата и полова характеристика на лицата с недиагностициран захарен диабет в хода на системно епидемиологично проучване сред българско население.

Материал и методи: Две хиляди четиристотин и петнадесет лица (1348 жени, средна възраст $48,68 \pm 14,4$ г и 1067 мъже, средна възраст $46,51 \pm 14,49$ г, NS), разделени в три възрастови групи ($\geq 20-44$ г, $45-59$ г, ≥ 60 г) са включени в проучването. Всички

Abstract

The undiagnosed diabetes mellitus (DM) is a problem worldwide, as well as in our country.

Aim: To investigate the age and gender characteristics of the subjects with undiagnosed DM within an epidemiological study among the Bulgarian population.

Materials and methods: Two thousand four hundred and fifteen subjects (1348 female, mean age $48,68 \pm 14,4$ y and 1067 male, mean age $46,51 \pm 14,49$ y, NS), divided into three age groups ($\geq 20-44$ y, $45-59$ y, ≥ 60 y) were included in the study. All participants filled a questionnaire, underwent clinical examination (height, waist circumference) and blood was drawn for

участници попълниха въпросник, подложиха се на клинично изследване (ръст, тегло, обиколка на талия) и бе взета кръв за изследване на кръвната захар и oGTT.

Резултати и обсъждане: Захарен диабет се установи при 201 (8,3%) от изследваните – 121 (5%) с известен вече диагностициран диабет и 80 (3,3%) с неизвестен недиагностициран диабет. При 69 (86,25%) лица диагнозата се постави по кръвната захар на гладно ($\geq 7,0$ mmol/l) и при 11 (13,75%) – след oGTT по стойността на кръвната захар на 120та минута ($>11,1$ mmol/l). С недиагностициран диабет са 65% от младите ($\geq 20-44$ г), 48,1% от лицата на средна възраст (45-59 г) и 28,9% от 60-годишните. Само 28,9% от жените са с недиагностициран диабет, докато мъжете са 50%.

Младата възрастова група и мъжете пренебрегват медицинските изследвания и консултации. С напредване на възрастта зачестяват хроничните заболявания и нараства вероятността да се правят изследвания по причина на различни вметната или хронични заболявания. Това повишава шанса да се изследва кръвната захар и да се диагностицира захарния диабет. Жените са по-грижовни за здравето си.

Изводи: Необходимо е създаване на целеви програми към две таргетни групи – мъжете и младата възрастова група ($\geq 20-44$ г) за ранна диагностика на захарния диабет. В над 80% от случаите за поставяне на диагнозата захарен диабет е достатъчно да се измери кръвната захар на гладно.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диагностициран диабет, недиагностициран диабет, скрининг

Проблемът недиагностициран захарен диабет съществува в целия свят. Недиагностицираният и лошо лекуваният диабет водят до развитие на сериозни компликации от страна на сърдечно-съдовата система и бъбреците. Проучване в Австралия показва, че около 7% от населението над 25-

blood glucose, oGTT.

Results and discussion: DM was found in 201 subjects (8,3%). In 121 (5%) the disorder was known and in 80 (3,3%) it was newly diagnosed. In 69 subjects (86,25%) the diagnosis was based on fasting glucose $\geq 7,0$ mmol/l and in 11 (13,75%) – on the 120 minute glucose levels $>11,1$ mmol/l in the standard oGTT. The DM was undiagnosed in 65% of the young diabetics ($\geq 20-44$ y), in 48,1% of those 45-59 y and in 28,9% of the ≥ 60 year olds. Only 28,9% of the DM in females was undiagnosed v.s. 50% in the males.

Both the younger subjects and men neglect periodic medical exams. Chronic disorders become more common with age. Hence the probability of checking blood glucose and diagnosing the existing DM within the routine investigation increases. Women take more care for their health.

Conclusions: Screening programs for early diagnosis of DM targeted at the two risk groups the men and the younger ($\geq 20-44$ y) are necessary. Fasting blood glucose measurement is sufficient for detection of diabetes in over 80% of the cases.

KEY WORDS: diagnosed diabetes mellitus, undiagnosed diabetes mellitus, screening

годишна възраст има захарен диабет и само около 50% знаят за заболяването си (2). В САЩ отчитат през 2002 година за всички възрасти 18,2 милиона лица с диабет, което представлява 6,3% от населението на страната. Оказва се, че 13 милиона (71,4%) знаят, че имат диабет и 5,2 мили-

она (28,6%) са с недиагностициран диабет (9). Захарният диабет понастоящем се счита, че е „сърдечно-съдов еквивалент“, защото диабетиците без прекарано в миналото сърдечно-съдово заболяване имат същият риск в бъдеще от развитие на миокарден инфаркт, както и недиабетиците с прекаран вече миокарден инфаркт (1). Най-малко 65% от диабетиците ще умрат от сърдечна атака или инсулт, а двамата от всеки трима диабетика не знаят за този висок риск (11).

Цел

Да се проучи възрастовата и полова характеристика на лицата с недиагностициран захарен диабет в хода на системно епидемиологично проучване сред българско население.

Материал

Изследвани са 2415 лица (1348 жени на средна възраст – 48,68±14,4г и 1067 мъже на средна възраст – 46,51±14,49 г, NS), разпределени в три възрастови категории – ≥20-44 г (n=1067), 45-59 г (n=850), ≥60г (n=487).

Проучването е проведено в 28 гнезда на страната, разпределени с помощта на статистик от Националния център за информация в медицината (НЦИМ) съгласно Препоръките на СЗО (10). Целта бе да се достигнат оптимално изследваните параметри (anticipated sample size – 6% of target population; confidence level – 95%; absolute precision – 5%). Характеристиката на изследваните показатели е дадена като процент, средна стойност и стандартно отклонение (SD). Изчисленията се базират на последната към датата на проучването оценка на популацията към 31 декември 2005 направена от Националния статистически институт. Според тези данни към тази дата населението на страната ≥20-годишна възраст е 6 168 000, от които 2 950 000 (47.8%) мъже и 3 218 000 (52.2%) жени. *Проучването включва:*

Персонално интервю с въпросник проведено с помощта на член от екипа изслед-

ващи; включени са въпроси относно възраст, пол, наличие на известно заболяване, хронично лечение, фамилна обремененост с диабет, хипертония. Информирано съгласие е подписано от всеки участник преди включването му в проучването. Последва клинично изследване – ръст, тегло, изчислен индекс на телесна маса (BMI); обиколка на талия (waist circumference-WC) съгласно критериите на IDF за Кавказка популация (WC≥94/80 cm за мъже/жени) (7); измерено е кръвно налягане според стандартните изисквания (5); *Взета кръв* от кубиталната вена след 12-часов предшествващ глад за изследване на кръвна захар (КЗ), холестерол (Хол), HDL-холестерол (HDL-c), LDL-холестерол (LDL-c), триглицериди (ТГЛ) (4). За удобство на изследваните интервюто, медицинският преглед и вземането на кръвни проби се провежда в медицинския център на работното им място или в мястото на пребиваване на лицето.

Статистическа обработка

1. Описателни методи и методи за оценка – Вариационен анализ на количествени променливи (средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал); Честотен анализ на качествени променливи;

2. Методи за проверка на хипотези – Непараметрични методи (Chi-square test или точен тест на Fisher's exact test за търсене на връзка между две качествени променливи);

3. Корелационен и регресионен анализ – Логистичен регресионен анализ (връзка между бинарна (дихотомно) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи).

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при P-стойност (P-value) по-малка от α . За обработка на данните от проучването беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 11.0.1. (SPSS Inc., Chicago, IL) (6, 8, 12).

Методи

Венозната плазмена глюкоза е измерена чрез автоматизирана glucose oxidize процедура с помощта на Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Ежедневна калибрация и качествен контрол са правени съгласно инструкциите с Presinorm (Roche) – glucose $4,9 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ and Presipath (Roche) – glucose $12,6 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$. Серумният тотален холестерол (total-c), HDL-c, TGL са изследвани със стандартни ензимни методи с търговски китове (HUMAN, Germany) с напълно автоматизиран анализатор Cobas Mira Plus (ROCHE, Switzerland). Аналитичните качества на метода отговаря на NCEP (14).

Изследваните са класифицирани като здрави при кръвна захар на гладно $\geq 6,0 \text{ mmol/l}$ и като диабетици при кръвна захар на гладно $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ (13) Проведен е стандартен орален глюкозотолерантен тест (oГТТ) със 75 g глюкоза разтворена в 250 ml вода при всички лица с кръвна захар на гладно между 6,1 и 6,9 mmol/l. Кръвната захар е измерена на 120та минута на oГТТ и е направена оценка.

Резултати

Захарен диабет в популацията ≥ 20 -годишна възраст се установи в 8,36% от изследваните лица (7,2% при жените и 9,8% при мъ-

жете, $p < 0,01$), а предиабет (IGT/IFG) се установи при 6,1% (5,96% от жените и 6,3% от мъжете, NS).

Кръвна захар на гладно от 6,1 до 6,9 mmol/l се установи при 166 лица, от които 8 предварително известни диабетика в добра метаболитна компенсация. При останалите 158 лица се проведе oГТТ - 6,54% от всички изследвани (158/2415). Резултатите от oГТТ са както следва:

- Diabetes mellitus – недиагностициран до момента (UD-DM) – кръвна захар на 120та минута $> 11,1 \text{ mmol/l}$ (11 лица).

- Нарушен глюкозен толеранс (Impaired glucose tolerance-IGT) – при кръвна захар на гладно $< 7,0 \text{ mmol/l}$ и кръвна захар на 120^{та} минута $\geq 7,8 \div < 11,1 \text{ mmol/l}$ (52 лица).

- Нарушена гликемия на гладно (Impaired fasting glucose-IFG) – кръвна захар на гладно 6,1 до 6,9 mmol/l и кръвна захар на 120та минута $< 7,8 \text{ mmol/l}$ (95 лица).

На базата на получените данни изследваните бяха разпределени в 4 групи (13):

1. Лица с нормален глюкозен толеранс т.е. не-диабетици (non-DM) – $n=2067$

2. Лица с известен предварително диагностициран диабет тип 1 или тип 2 (DDM) – $n=121$

3. Лица с новодиагностициран диабет

Таблица 1. Разпределение на захарния диабет и предиабета сред изследваните лица – общо, при жени и мъже

Table 1. Observed prevalence of DM and prediabetes (IGT/IFG) in a random sample of the population aged ≥ 20 years – total, among women and men

| Група/Group | Общо/Total ($n=2403$) | Жени/Women ($n=1341$) | Мъже/Men ($n=1062$) |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Диагностициран/Diagnosed Diabetes Mellitus (DDM) | 121 (5,06%) | 69 (5,1%) | 52 (4,9%) |
| Недиагностициран/Undiagnosed Diabetes Mellitus (UDDM) | 80 (3,3%) | 28 (2,1%) | 52 (4,9%) |
| Diabetes Mellitus – общо /total | 201 (8,36%) | 97 (7,24%) | 104 (9,8%) |
| Impaired Glucose Tolerance (IGT) | 52 (2,16%) | 33 (2,46%) | 19 (1,79%) |
| Impaired Fasting Glycemia (IFG) | 95 (3,95%) | 47 (3,5%) | 48 (4,51%) |

по време на настоящото проучване или не-диагностициран диабет (UDDM) – n=80

4. Лица с предиабет – n=147

- Лица с нарушен глюкозен толеранс (IGT) – n=52

- Лица с нарушена гликемия на гладно (IFG) – n=95

В таблици 1 и 2 е представено съотношението диагностициран: недиагностициран

Разликата е значима между първата и третата възрастови групи (1,87% срещу 21,53%, $p < 0,01$). Оказва се, че от групата лица със захарен диабет 90,05% са ≥ 45 -годишна възраст, а от групата лица с предиабет (IGT/ IFG) 72,4% са ≥ 45 -годишна възраст. Диагностицираният диабет (DDM) е 5% (n=121/2415). DDM при жените на средна възраст (45-59 г) е 3,5% и достига 16,4%

Таблица 2. Разпределение на лицата с въглехидратни нарушения според възрастта

Table 2. Distribution of the subjects with carbohydrate disturbances according to age

| | Група/Group ($\geq 20-44$ г/у) | Група/Group (45-59 г/у) | Група/Group (≥ 60 г/у) |
|--|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Diabetes mellitus Общо/total n=201 (8.3%) | n=20 1,87% ^a | n=77 9,0% | n=104 21,53% ^a |
| Диагностициран/diagnosed Diabetes Mellitus (DDM) n=121 (5.0%) | n=7 0,7% | n=40 4,7% | 15,3% n=74 |
| Недиагностициран/undiagnosed Diabetes Mellitus (UDDM) n=80 (3.3%) | n=13 1,2% | n=37 4,3% | n=30 6,2% |
| Нарушен глюкозен толеранс/ Impaired glucose tolerance (IGT) n=52 (2.2%) | n=7 0,7% | n=25 2,9% | n=20 4,1% |

диабет отделно само за двата пола и отделно само за трите възрасти. В следващата таблица 3 се представят съотношенията в двата пола според възрастовата им категория.

Обсъждане

Възрастта оказва много силно влияние върху честотата на захарния диабет. От 1,87% в младата възрастова група ($\geq 20-44$ г) честотата на диабета нараства на 9,0% в средната възрастова група (45-59 г) и достига 21,53% при възрастните (≥ 60 г).

при възрастните жени (≥ 60 г) т.е. нараства петкратно. Диагностицираният диабет (DDM) при мъжете на средна възраст (45-59 г) е 6,2% и достига 13,4% при възрастните мъже (≥ 60 г) т.е. нараства едва двукратно. Недиагностицираният диабет (UDDM), т.е. диабетът диагностициран по време на настоящото проучване, е 3,3%. Това е почти 40% от общия брой на диабетиците и следователно голяма част от населението страда от сърдечно-съдовите усложнения на захарния диабет без да знае за съществуването му и без да са

Таблица 3. Съотношения на диагностициран и недиагностициран диабет – общо, при жени и мъже
Table 3. Ratio between diagnosed and undiagnosed diabetes mellitus – total, for women and men

| Група/Group | ≥20-44 г/у | | 45-59 г/у | | ≥60 г/у | |
|-------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| | Диагностициран/ Diagnosed | Недиагностициран/ Undiagnosed | Диагностициран/ Diagnosed | Недиагностициран/ Undiagnosed | Диагностициран/ Diagnosed | Недиагностициран/ Undiagnosed |
| Жени/women | 2 | 4 | 17 | 10 | 50 | 14 |
| % | 33% | 67% | 63% | 37% | 78,1% | 21,9% |
| Мъже/men | 5 | 9 | 23 | 27 | 24 | 16 |
| % | 36% | 64% | 46% | 54% | 60% | 40% |
| Общо/Total | 7 | 13 | 40 | 37 | 74 | 30 |
| % | 35% | 65% | 51,9% | 48,1% | 71,2% | 28,9% |

предприети адекватни здравни грижи. Така сърдечно-съдовият „часовник“ започва да тиктака много години преди откриването и диагностицирането на захарния диабет (3). В нашата страна този часовник тиктака за 40% от диабетиците, които не знаят за съществуването на заболяването си.

Направи впечатление, че при 86,25% (69/80) от лицата с новодиагностициран диабет, диагнозата се постави по кръвната захар на гладно ($\geq 7,0$ mmol/l) и само при 13,75% (11/80) – след oГТТ по стойността на кръвната захар на 120^{ма} минута ($\geq 11,1$ mmol/l).

UDDM е 2-3 пъти по-чест сред мъжете в сравнение с жените и от двете възрастови категории – за средната възрастова група (45-59 г) е 7,2% при мъжете срещу 2,0% при жените, а при възрастните (≥ 60 г) е 8,9% при мъжете срещу 4,6% при жените. Възрастта оказва много силно влияние върху честотата на UDDM общо за цялата група. С UDDM са 65% от младите ($\geq 20-44$ г), 48,1% от лицата на средна възраст (45-59 г) и едва 28,9% от 60-годишните. Само 28,9% от жените са с недиагностициран диабет, докато мъжете са 50%.

Полът също играе допълнителна роля и докато в младата възрастова група ($\geq 20-44$ г) честотата на недиагностицирания диабет е почти идентична в двата пола (67% за жени срещу 64% за мъже, NS), то при възрастните мъже (≥ 60 г) има два пъти по-голям процент на недиагностициран диабет в сравнение с възрастните жени (≥ 60 г) (40% срещу 21,9%, NS).

Това ни дава основание да предположим, че по принцип мъжете като че ли са по-малко склонни да правят прегледи и изследвания в сравнение с жените и така остават с повече недиагностицирани въглеродни нарушения. Младата възрастова група и мъжете пренебрегват медицинските изследвания и консултации. В хода на живота с напредване на възрастта зачестяват хроничните заболявания и нараства вероятността да се правят изследвания по причина на различни вметнати или хронични заболявания. Това повишава шанса да се изследва кръвната захар и да се диагностицира захарния диабет. Жените във всички възрасти са по-грижовни за здравето си.

Заклучение: Необходимо е създаване на целеви програми към двете маргетни групи – мъжете и младата възрастова група (≥ 20 -44 г) за ранна диагностика на захарния диабет. В над 80% от случаите за поставяне на диагнозата захарен диабет е достатъчно да се измери кръвната захар на гладно.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. DECODE study group, Lancet 1999; 354, 617-621.
2. Dunstan et al. Australian Government, Australian Institute of Health and Welfare, *Bulletin Issue 26*, April 2005.
3. Dunstan D, Zimmet P, Welborn T et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
4. Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 285:2486-2497,2001.
5. European Society of Hypertension Guidelines Committee *Hypertension* 2003;21:1011.
6. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. *John Wiley & Sons, Inc.*, New York, 1989, 307 p.17.
7. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005.
8. Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC.* New York. 1993, p991.
9. National Diabetes Fact Sheet, United States, November 2003.
10. National Statistical Institute, The population of Bulgarian Republic, Published Dec 2005, available at <http://www.nsi.bg/Population/Population.htm>.
11. NIH, June 12, 2005 San Diego Convention Center, USA.
12. Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. *Psychology Press, East Sussex*, UK,1997, p386.
13. Report of a WHO/IDF Consultation (2006). Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, Geneva.
14. The US National Cholesterol Education Program - recommendation criteria for analytical imprecision (CV analytical), accuracy and total error) (Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София, Тел: 987 15 53
E-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Хипотиреоидизъм и Метаболичен синдром

Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Асланова Н, Влахов Й, М, Вуков

Университетска болница по ендокринология и Национален център по медицинска информация, Медицински университет – София

Hypothyroidism and Metabolic Syndrome

A-M. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, I. Atanassova, N. Aslanova, J. Vlahov, M. Vukov
University Hospital of Endocrinology and National Centre for Medical Information, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Известни са много сърдечно-съдови фактори – увеличена обиколка на талията, артериална хипертония, дислипидемия, глюкозен интолеранс, както и хипотиреоидизъм.

Материал и методи: В проучването са включени 2404 лица (1343 жени, средна възраст $48,68 \pm 14,4$ години и 1061 мъже, средна възраст $46,51 \pm 14,49$ години, NS. Всички участници са попълнили въпросник, подложени са клинично изследване (ръст, тегло, обиколка на талия, кръвно налягане) и са изследвани TSH, кръвната захар, oGTT, общ холестерол.

Резултати: Метаболичен синдром според критериите на IDF (2005) е доказан при 743 от 2404 изследвани лица (30,91%), от които 349 от 1348 жени (25,9%) и 394

Abstract

Many cardiovascular risk factors have been recognized – increased waist circumference, arterial hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, as well as hypothyroidism.

Material and methods: Two thousand four hundred and four subjects (1343 female, mean age $48,68 \pm 14,4$ y and 1061 male, mean age $46,51 \pm 14,49$ y, NS) were included in the study. All participants filled a questionnaire form, underwent clinical examination (height, waist circumference, blood pressure) and blood was collected for TSH, blood glucose, oGTT, total cholesterol.

Results: Metabolic syndrome (MetS) according to the IDF criteria (2005) was confirmed in 743 out of 2404 individuals (30,91%), of whom 349 of 1348 females (25,9%) and 394 of 1061 males (37,1%), $p < 0,001$ serum hsTSH.

от 1061 мъже (37,1%), $p < 0.001$. Хипотиреоидизъм е установен при 6,33% ($n=152$) от изследваните лица (serum hTSH $\geq 4,2$ mUI/l). Сред болните с хипотиреоидизъм се установи в 69,6% увеличена обиколка на талията, в 63,5% повишено ниво на холестерола ($>5,2$ mmol/l) и в 53,9% артериална хипертония. При мъжете с хипотиреоидизъм абдоминално затлъстяване има при 71,9% и хипертония при 64,5%, а при жените с хипотиреоидизъм респективно при 68,3% и 50%. Хипотиреоидизъм се установи при 8,25 (61/743) от лицата с метаболитен синдром и при 5,4% (91/1662) от тези без метаболитен синдром, NS. При мъжете с MetS честотата на хипотиреоидизма е 8,5%, а при мъжете без MetS – 3,6%, $p < 0,02$. При жените не се долови подобна връзка ((8,9% срещу 7,1%, NS).

Заклучение: Заедно с основните характеристики на метаболитния синдром, хипотиреоидизмът се явява сериозен сърдечно-съдов рисков фактор за мъжете.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метаболитен синдром, хипотиреоидизъм, сърдечно-съдови рискови фактори

Терминът „метаболитен синдром“ се свързва с група специфични кардиоваскуларни рискови фактори – затлъстяване, захарен диабет тип 2 (Т2ЗД), хиперлипидемия и хипертония (9). През юни 2005 г. IDF излиза с консенсус по отношение на критериите за оценка на лицата с метаболитен синдром (МС). Водещо изискване е обиколката на талията, което е над 94 см при мъже и над 80 см при жени от кавказката раса (15). Според определението на IDF при обиколка на талията над посочената за дадения пол/раса и при наличие допълнително на поне два други показателя за даденото лице се приема наличие на МС (таблица 1). Тиреоидната дисфункция е известен рисков фактор за сърдечно-съдова болест-

Increased above 4,2 mUI/l, indicating hypothyroidism was found in 6,33% ($n=152$). Waist circumference was increased in 69,6% of the patients with hypothyroidism. Cholesterol level was $>5,2$ mmol/l in 63,5% and arterial hypertension was found in 53,9% of the subjects with hypothyroidism. Increased waist circumference was found in 71,9% and arterial hypertension – in 64,5% of the males with hypothyroidism. Of the females with hypothyroidism 50% had arterial hypertension and 68,3% – abdominal obesity. Elevated TSH levels reached 8,2% (61/743) in subjects with MetS and 5,4% (91/1662) in those without MetS, NS. The study of the data by sex revealed that males with MetS had higher frequency of hypothyroidism compared to those without MetS (8,5% v.s. 3,6%, $p < 0,02$). In females no such relation was found (8,9% v.s. 7,1%, NS).

Conclusion: Together with the features of metabolic syndrome, hypothyroidism is a serious cardiovascular risk factor in men.

KEY WORDS: metabolic syndrome, hypothyroidism, cardiovascular risk factors

ност. Доказано е, че дори и субклиничните форми на хипо респ. хипертиреоидизъм значимо повишават сърдечно-съдовия риск (14).

Националният център по Здравна информация (НЦЗИ) съобщава стандартизиран коефициент за сърдечно-съдова смъртност на 100 000 за 2004 година в нашата страна по-висок с 53% в сравнение с Европейския съюз (685 срещу 447,99). НЦЗИ прогнозира повишение с 2,5% за периода 2007-2010 (от 996,28 на 1021,53) (16).

Целта на настоящото изследване е да се потърси честотата на хипотиреоидизма сред лицата с МС – общо и по полова характеристика като допълнителен рисков сърдечно-съдов фактор наред с останалите рискови фактори, компоненти на МС.

Таблица 1. Критерии за метаболитен синдром

Table 1. Criteria for the metabolic syndrome

| Обиколка на талията Waist-to-hip ratio | Мъже (> 94 cm) Males (> 94 cm) | Жени (> 80 cm) Women (> 80 cm) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| TGL | ≥1,7 mmol/l | ≥1,7 mmol/l |
| HDL-cholesterol | <1,0 mmol/l | <1,3 mmol/l |
| Артериално налягане Blood pressure | ≥130/85 mmHg | ≥130/85 mmHg |
| Кръвна захар Blood glucose | ≥5,6 mmol/l | ≥5,6 mmol/l |

ДИЗАЙН

Проведено е проучването в общо 28 незда на 4 големи региона на страната – северна-средна България (град Велико Търново и град Троян), югозападна България (град Сандански и столицата София), южна-средна България (град Пловдив) и югоизточна България – (град Кърджали).

По данни на Национален статистически институт към 31. 12. 2005 г. населението на България ≥20-годишна възраст е 6 168 000 жители – 2 950 000 (47,8%) мъже и 3 218 000 (52,2%) жени (13). Проучването включва:

1. *Персонално интервю* с въпросник проведено с помощта на член от изследователския екип; включени са въпроси относно възраст, пол, наличие на известно сърдечно-съдово заболяване;

2. *Клинично изследване* – обиколка на талия според изискванията на International Diabetes Federation (IDF) и при отчитане според критериите за кавказката раса за мъже и жени ($WC \geq 94/80\text{cm}$) (15); ръст, тегло (изчислен индекс на телесна маса–BMI); измерено кръвно налягане според стандартните изисквания (7);

3. *Кръвни проби* от кубиталната вена след 12-часов предшествващ глад за изследване на кръвна захар, TSH, общ холестерол, HDL-c, TGL.

МАТЕРИАЛ

В проучването са включени 2415 лица ≥20-годишна възраст без горна възрастова граница – 1348 жени (55,80%) и 1067 мъже (44,20%). Средната възраст на всички изследвани бе $47,72 \pm 14,82$ години (за жените $48,68 \pm 14,40$ години, а за мъжете $46,51 \pm 14,49$ години, NS). Изследваните 2415 лица бяха разпределени в три възрастови групи: група А ($\geq 20-44$ г), група Б ($45-59$ г), група В (≥ 60 г) – общо и според пола си (таблица 2).

МЕТОДИ

Плазмената глюкоза е определяна чрез автоматизирана glucose oxidize процедура с Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche) – кръвна захар $4,9 \pm 0,3\text{mmol/l}$ and Presipath (Roche) – кръвна захар – $12,6 \pm 0,5\text{mmol/l}$. Серумният тотален холестерол (total-c), HDL-c, TGL са изследвани със стандартни ензимни методи с търговски китове (HUMAN, Germany) с напълно автоматизиран анализатор Cobas Mira Plus (ROCHE, Switzerland). Аналитичните качества на метода отговаря на NCEP (20). Serum ultrasensitive hTSH е измерен съгласно Препоръките на American Thyroid Association (ATA) и Българския медицински стандарт по Клинична лаборатория

Таблица 2. Разпределение по възраст и пол на изследваните 2415 лица
Table 2. Distribution of the study subjects according to sex and age

| група/group | общо/total | жени/women | мъже/men |
|--|--|--|--|
| пол/възраст sex/age | средна възраст mean age 47,72±14,82 | средна възраст mean age 48,68±14,40 | средна възраст mean age 46,51±14,49 |
| Група А Group A ≥20-44 г/у (44,3%) | n=2415 34,8±6,4 | n=558 35,2±6,3 | n=513 34,3±6,5 |
| Група Б Group B 45-59 г/у (35,5%) | n=857 51,4±4,0 | n=484 51,3±3,9 | n=373 51,5±4,2 |
| Група С Group C ≥60 г/у (20,2%) | n=487 69,5±7,2 | n=306 69,2±7,0 | n=181 69,2±7,4 |

и имунология (БМСКЛИ) от 2006. Използваният метод е ultrasensitive hTSH by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) в напълно автоматизиран анализатор AxSYM, ABBOTT, USA. Аналитичната чувствителност на метода е 0,01 µUI/ml. Данните от аналитичния качествен контрол на hTSH (inter-assay coefficient of variation CV %)=5,64, accuracy (BIAS%)=0,8 and total error (TE%)=11,8 (for 95% confidence limit), постигат целите на БМСКЛИ. АТА и националните Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания от 2005 препоръчват при скрининг за нарушения в тиреоидната функция да се изследва TSH (3, 5). При отчитане на резултата от измерването на usTSH за нормална тиреоидна функция са приети резултати >0,39<4,2µUI/ml; за хипотиреоидизъм – ≥4,2µUI/ml и за хипертиреоидизъм – ≤0,39µUI/ml. Имат се предвид водените в последните години дискусии относно cut off на TSH от 2,5µUI/ml, но ще се придържаме към сега действащия норматив (19).

Статистическа обработка

1. Описателни методи и методи за оценка - Вариационен анализ на количествени променливи (средна стойност, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал); Честотен анализ на качествени променливи;

2. Методи за проверка на хипотези - Непараметрични методи (Chi-square test или точен тест на Fisher's exact test за търсене на връзка между две качествени променливи);

3. Корелационен и регресионен анализ - Логистичен регресионен анализ (връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи);

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при P-стойност (P-value) по-малка от α . Като потенциални фактори, участващи в множествения логистичен регресионен анализ (multiple logis-

tic regression analysis), се смятат променливи за които $P < 0,1$ при изучаване на самостоятелното им действие (univariate (simple) logistic regression analysis). За обработка на данните от проучването беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 11.0.1. (SPSS Inc., Chicago, IL) (11, 12, 17).

РЕЗУЛТАТИ

От изследваните 1067 мъже при 675 (63,3%) от тях талията е над 94 см, а от изследваните 1348 жени при 811 (60,2%) талията е над 80 см или общо при 1486 лица (61,5% от всички изследвани) талията надвишава посоченият норматив. Метаболитен синдром съгласно критериите на IDF (15) се доказва при 743 от 2409 лица (30,84%), от които 349 от 1348 жени (25,9%) и 394 от 1061 мъже (37,1%), $p < 0,001$.

Честотата на МС в трите възрастови категории е различна. В група А той е налице при 13,7% от лицата (146/1069), в група Б – при 38,8% (331/853) и в група В – при 54,6% (266/487). Прави впечатление нарастване в честотата на МС с напредване на възрастта, като между групи А и В разликата е значима ($p < 0,001$) – таблица 3.

Според нивото на TSH в момента на изследването и данните за провеждано лечение с Levothyroxin или тиреостатик се откриха 152 лица с хипотиреоидизъм или 6,33% от изследваните (152/2404), таблица 4. Честотата на хипотиреоидизма нараства с напредване на възрастта трикратно за група В срещу група А (10,88% срещу 3,93%, NS). За мъжете увеличението е 7-кратно, а за жените 4-кратно, таблица 5.

Таблица 3. Разпределение по пол и възраст на лицата с метаболитен синдром
Table 3. Distribution of the subjects with metabolic syndrome according to sex and age

| Групи Groups | Група А ≥20-44 г/у Group A | Група Б 45-59 г/у Group B | Група В ≥60 г/у Group C |
|---|---|---------------------------------|--|
| Общо /total – 30,8% 743/2409 | 13,7%* 146/1069 | 38,8% 331/853 | 54,6%* 266/487 |
| Жени /Women – 25,9%* 349/1348 | 4,1%** 23/561 | 31,1% 150/482 | 57,7%** 176/305 |
| Мъже /men – 37,1%* 394/1061 | 24,2%** 123/508 | 48,8% 181/371 | 49,5% 90/182 |
| * $p < 0,001$ общо мъже срещу жени total men v.s. total women | ** $p < 0,001$ в група А мъже срещу жени men v.s. women in group A ** $p < 0,001$ за жените група А срещу група В women group A v.s. group C | | * $p < 0,001$ общо група А срещу група В total group A v.s. total group C |

Таблица 4. Ниво на TSH – в момента и на фона на провеждано лечение
 Table 4. Level of TSH and medication

| Група Group | | TSH (mIU/l) | | | Total |
|---------------------------------|-------------|-------------|----------|-------|--------|
| | | <0,39 | 0,39-4,2 | >4,2 | |
| Без лечение No medication | n | 75 | 2141 | 93 | 2309 |
| | % of medic. | 3,25 | 92,72 | 4,03 | 100,00 |
| Amiodarone | n | 2 | 11 | 6 | 19 |
| | % of TSH | 2,25 | 0,50 | 5,22 | 0,79 |
| Levothyroxin | n | 5 | 32 | 16 | 53 |
| | % of TSH | 5,62 | 1,46 | 13,91 | 2,21 |
| Тирео- статик Antithyroid | n | 7 | 13 | 0 | 20 |
| | %of TSH | 7,87 | 0,59 | 0,00 | 0,83 |
| Общо Total | n | 89 | 2197 | 115 | 2401 |
| | % of TSH | 3,71 | 91,50 | 4,79 | 100,00 |

Таблица 5. Влияние на възрастта върху честотата на хипотиреозизма (TSH>4,2 mIU/l) – поотделно за жени и мъже

Table 5. The influence of age on the prevalence of subjects with high TSH level (>4,2 mIU/l) – separately for females and males

| Пол/възраст Gender/Age | 20-29 г/у | 30-39 г/у | 40-49 г/у | 50-59 г/у | 60-69 г/у | 70-79 г/у | ≥80 г/у |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Жени/Female TSH >0,39 ÷ <4,2 mIU/l | 117 97,5% | 267 96,0% | 319 94,1% | 285 93,4% | 151 88,3% | 97 92,4% | 27 93,1% |
| Жени/Female TSH >4,2 mIU/l | 3 2,5% | 11 4,0% | 20 5,9% | 20 6,6% | 20 11,7% | 8 7,6% | 2 6,9% |
| Мъже/Male TSH >0,39 ÷ <4,2 mIU/l | 130 100% | 231 98,3% | 282 97,9% | 220 97,8% | 90 93,8% | 55 91,7% | 22 84,6% |
| Мъже/Male TSH >4,2 mIU/l | 0 | 4 1,7% | 6 2,1% | 5 2,2% | 6 6,3% | 5 8,3% | 4 15,4% |

При лицата с метаболитен синдром (МС) се установи в 8,25% наличие на хипотиреоидизъм (61/743) и при тези без МС – в 5,4% (91/1662), NS. При мъжете с МС честотата на хипотиреоидизма е 8,5%, а при мъжете без МС – 3,6%, $p < 0,02$. При жените не се долови подобна връзка (8,9% срещу 7,1%, NS), таблица 6.

Таблица 6. Честота на хипотиреоидизма при мъже и жени с и без МС

Table 6. Frequency of hypothyroidism in males and females with and without MetS

| Брой/Number | Без МС/ Without MetS | С МС/ With MetS | Общо/ Total | P |
|--|-------------------------|--------------------|----------------|--------------|
| Мъже/Males TSH (0,39-4,2 mIU/l) | 651 63,4% | 376 36,6% | 1027 100% | |
| % от общия брой мъже в групата % of the total male number in the group | 98,0% | 95,7% | 97,2% | |
| TSH (>4,2 mIU/l) | 13 43,3% | 17 56,7% | 30 100% | |
| % от общия брой мъже в групата % of the total male number in the group | 2%* | 4,3%* | 2,8% | * $p < 0,02$ |
| Жени/Females TSH (0,39-4,2 mIU/l) | 939 74,3% | 324 25,7% | 1263 | |
| % от общия брой мъже в групата % of the total female number in the group | 94,1% | 92,8% | 93,8% | |
| TSH (>4,2 mIU/l) | 59 70,2% | 25 29,8% | 84 100% | |
| % от общия брой мъже от групата % of the total female number in the group | 5,9% | 7,2% | 6,2% | NS |

Обсъждане

През последните 40 години в САЩ смъртността от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) е намалена и това се счита за изключително голям обществен здравен успех (8). Това е постигнато благодарение на ограничението в размера и тежестта на рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Абдоминалното затлъстяване е известен мощен рисков фактор за ССЗ (6, 10) и за него съдим по обиколката на талията (18). Според установения в момента стандарт на IDF от 2006г (4) 61,59% от изследваните лица в настоящото проучване са с абдоминално затлъстяване, а МС е налице в 30,84%. Значимо по-често МС е сред мъжете в сравнение с жените ($p < 0,001$).

В наше по-ранно проучване доказахме, че ССЗ имат много силна и значима връзка с възрастта ($p < 0,001$), като 79,8% от случаите със ССЗ са във възрастта ≥ 60 г (1). С напредване на възрастта нараства и честотата на захарния диабет, хипертонията, дислипидемията, абдоминалното затлъстяване, които са компоненти на МС. Като допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор се добавят и нарушенията в тиреоидната функция и по-специално хипотиреозизъмът. Честотата на хипотиреозизма у нас е 6,33% (2). С напредване на възрастта той кратнo нараства и от 3,93% (42/152) в млада възраст (≥ 20 -44 г) достига 10,88% (53/152) в третата възраст (≥ 60 г), NS. Така хипотиреозизъмът се явява още един фактор към общия оркестър на сърдечно-съдовите рискови фактори, компоненти на МС. В настоящото проучване се оказва, че значимо по-често абдоминалното затлъстяване е налице при болните с хипотиреозизъм – 69,6% (106/152) срещу 30,4% (44/152) при болните с хипотиреозизъм без абдоминална затлъстяване, ($p = 0,031$). При 53,9% (62/115) от болните с хипотиреозизъм е налице и хипертония срещу 46,1% (53/115) нормотоници с хипотиреозизъм ($p = 0,021$).

По отношение на третия сърдечно-съдов рисков фактор хиперхолестеролемията, при болните с хипотиреозизъм той е повишен в 63,5% (73/115) срещу 36,5% (42/115) болни с хипотиреозизъм с нормално ниво на холестерола (NS). Тези факти добавени към установената повишена честота на хипотиреозизма при лицата с МС – 8,25% (61/743) срещу 5,4% (91/1662) при лицата без МС, означава, че хипотиреозизъмът се явява допълнителна компонента за сърдечно-съдовия риск при МС. Този допълнителен фактор е налице значимо по-често при мъжете с МС (8,5% срещу 3,6%, $p < 0,02$). При жените не се голови по-голяма връзка ((8,9% срещу 7,1%, NS).

Заключение: Понастоящем е необходимо при диагностициране на МС да се изследва и тиреоидния статус, за да оптимизираме информацията относно клиничните, хормонални и биохимични прояви на МС. Така ще бъдем по-полезни в терапевтичния подход при тези болни.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова А-М, Р. Ковачева, А. Шинков, И. Атанасова, Й. Влахов, Н. Асланова, Л. Даковска, М. Вуков. Ендокринни заболявания и сърдечно-съдов риск. *Ендокринология* 2007, 4, 188-202.
2. Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A. et al. Thyroid dysfunction, aging and cardiovascular risk. *33rd Annual Meeting of the ETA*, September 19-24 2008, Thessaloniki, Greece (Oral presentation).
3. Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания, *Българско дружество по ендокринология*, 2005, стр.22.
4. Alberti KG, P. Zimmet, J. Shaw. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23 (5): 469-480.
5. American Thyroid Association (ATA). Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160 (11): 1573-1575.

6. Dagenais GR, Q. Yi, JF. Mann, J. Bosch, J. Pogue, S.Yusuf. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005; 149: 54-60.
7. European Society of Hypertension Guidelines Committee Hypertension 2003;21:1011.
8. Gregg E, Q. Gu, J. Cheng et al. Mortality Trends in Men and Women with Diabetes, 1971 to 2000. *Annals of Internal Medicine* 2007; 147: 149-155.
9. Kahn R, Ferranini E, Buse J, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diab Care* 28:2289-2304,2005.
10. Kannel WB, LA. Cupples, R. Ramaswami, J. Stokes 3rd, BE. Kreger, M.Higgins. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44: 183-190.
11. Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC.* New York. 1993, p991.
12. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. *John Wiley & Sons, Inc.*, New York, 1989, 307 p.
13. <http://www.nsi.bg/Population/Population.htm>. 30.03.2006 г.
14. Iervasi G. et al, *Arch Intern Med* 2007; 167: 1526-1532.
15. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005.
16. National Center of Health Information, Bulgaria, 2006.
17. Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. *Psychology Press, East Sussex, UK*,1997, p386.
18. Pouliot MC, JP. Despres, S. Lemieux, S. Moorjani, C. Bouchard, A. Tremblay, A. Nadeau, PJ. Lupien. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple

anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 460-468.

19. Spencer C. Introduction to the New Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnostic and Monitoring of Thyroid Disease, 2003-2004 *ACCESS Medical Group.*

20. The US National Cholesterol Education Program - recommendation criteria for analytical imprecision (CV analytical), accuracy and total error) (Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София, Тел: 987 15 53
E-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Дилемата „Гестационен диабет“ – диагностични критерии и проблеми

Петя Каратодорова, Кирил Христов

Клиника по Ендокринология и Болести на Обмяната, Медицински университет, Варна

The Dilemma „Gestational Diabetes Mellitus“ – Diagnostic Criteria and Problems

Petya Karatodorova, Kiril Hristozov

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Varna

Резюме

Гестационният диабет е временно състояние, свързано с повишен риск за развитие на перинатални усложнения и постпартални въглехидратни отклонения. С оглед на това разпознаването на високо рисковите жени и диагностицирането на ГД е ключов момент през бременността. Този процес е значително затруднен от липсата на единни международни критерии за поставяне на диагноза ГД. Както най-често използваните в света препоръки (на АДА и СЗО), така и тези, разработени от някои национални ендокринологични дружества не са базирани на солидни научни доказателства за връзка между предложените гликемични прагове и най-честите и важни перинатални усложнения. Това поставя под

Abstract

Gestational diabetes is a temporary condition associated with increased risk for perinatal complications and postpartal disturbances in carbohydrate metabolism. Hence the recognition of the high risk women and the diagnosis of GD is the key moment in pregnancy. This process is significantly impeded by the lack of universally accepted international criteria for GD. Both the most used in the world guidelines (these of ADA and WHO), as well as those generated by some national endocrine societies are not based on solid scientific facts for the relationship between the proposed blood sugar cut-offs and the most frequent and important perinatal complications. This questions their absolute correctness as diagnostic criteria and their role as a predictor of perinatal complications both

съмнение тяхната абсолютна коректност като диагностични критерии и ролята им като предиктор на перинатални усложнения за майката и плода. Допълнително многообразието от диагностични препоръки води до хаос в епидемиологичната картина на ГД. Въпреки липсата на консенсус относно начина на провеждане и интерпретацията на резултатите, на този етап ОГТТ се запазва като „златен стандарт“ в диагностиката на ГД. Все още няма и утвърден универсален скринингов тест за отсяване на пациентките, нуждаещи се от ОГТТ. Очакването на медицинската общност е резултатите от проучването HAPO да предоставят единни международни критерии, отчитащи връзката с най-важните перинатални усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: гестационен диабет, ОГТТ, диагностични критерии, скрининг

За разлика от най-честите форми на захарен диабет (тип 1 и тип 2), гестационният диабет (ГД) е „моментна хипергликемия“ в живота на жената, която би могла или не да еволюира в различни етиологични форми на постпартални възглехидратни нарушения. ГД се дефинира като „глюкозен интолеранс от различна тежест с начало или първо разпознаване по време на бременност“. Това определение е предложено за пръв път през 1979 година от National Diabetes Data Group (NDDG)(18), след което се възприема и от всички останали организации, занимаващи се с проблема ГД (3,17,26). „Златен стандарт“ в диагностиката на ГД е оралния глюкозо-толерансен тест (ОГТТ), провеждан повсеместно или само при подбрани рискови пациентки. За разлика от единното становище относно дефиницията на ГД, засега няма международно съгласие относно начина на про-

for the mother and the baby. Besides, the diversity of diagnostic guidelines creates a chaos in the epidemiological picture of GD. Despite the lack of consensus about OGTT performance and results interpretation, it remains the „gold standard“ in GD diagnosis. Additionally, there is still no universally accepted screening test identifying the patients really requiring OGTT. The results of HAPO-study are expected by the medical society to finally give outcome-based criteria that can be applied worldwide.

KEY WORDS: gestational diabetes, OGTT, diagnostic criteria, screening

веждане (75 или 100 грама глюкозен анхидрат, различни гликемични диагностични прагове, разлика в продължителността на теста – 2 или 3 часа) и интерпретацията на резултатите от ОГТТ. От 1964г. до сега са публикувани най-малко 8 различни диагностични насоки (таблица 1). Някои държави като САЩ, Канада, Австралия, Нова Зеландия диагностицират ГД въз основа на критерии, изработени от техните национални ендокринологични асоциации. В страните без собствени препоръки обаче, липсата на универсално възприети насоки води до редица проблеми в клиничната практика. На първо място поставянето или отхвърлянето на диагнозата гестационен диабет зависи пряко от избраните от медицинския екип критерии. На практика в едни случаи това води до недиагностициране на ГД, а в други случаи до хипердиагностика. Необоснованото поставяне на

диагноза ГД води до повече антенатални визити при акушер-гинеколог и диabetолог, излишни лабораторни изследвания, ненужно лечение и стрес за пациентката. От епидемиологична гледна точка различията в използваните критерии дават пряко отражение върху определянето на реалната заболяемост от ГД, а също така затрудняват сравняването честотите на заболяването между различните изследвани популации и етнически групи. И тъй като основната цел при диагностицирането на ГД е да се предпазят бременната и плода от пряко свързаните с това усложнения, от най-съществено значение е фактът, че нито един от използваните диагностични прагове не е базиран на статистически анализ на връзката между различни нива на гликемия при ОГТТ и най-честите перинатални усложнения, което поставя под съмнение способността им да служат за предиктори на тези усложнения. В настоящия обзор е направен опит да се хвърли светлина върху най-често използваните диагностични препоръки и някои от проблемите, свързани с ОГТТ.

Диагностични критерии за гестационен диабет

Препоръки на O'Sullivan и Mahan

Отправна точка за всички последващи епидемиологични проучвания в областта на ГД е работата на John B. O'Sullivan и статистика Claire Mahan през 50-те и 60-те години на миналия век, завършила с публикуването на първите диагностични критерии през 1964г.(14). Вземайки предвид факта, че при 75-г.ОГТТ и прилагане на критерии за небременни честотата на ГД достига близо една трета от изследваната популация, O'Sullivan заменя стандартните 75г. глюкоза със 100г. Първоначално той провежда 100-г.ОГТТ при кохорта от 752 бременни жени във втори и трети триместър на бременността и определя среден гликемичен отговор (средна аритметична) на гладно, 1^{-ва}, 2^{-ра} и 3^{-та} час и съответно 1^{-во}, 2^{-ро} и 3^{-то} SD (standard deviation).

Като гестационен диабет е дефинирано това състояние, характеризиращо се с гликемичен отговор, надвишаващ с 2SD средната стойност в минимум две точки от 3-часовото обременяване (20).

По това време вече е известно, че ГД носи повишен риск за развитие на постнатални въглехидратни нарушения. С цел внасяне по-голяма яснота по този въпрос O'Sullivan проследява втора кохорта бременни и намира кумулативна честота на постнатален диабет за период от 10 години приблизително 50%. Ясно е, че критериите на O'Sullivan и Mahan не отчитат каквато и да е била връзка с усложнения на бременността било то за майката или за плода. Те по-скоро са създадени с цел определяне статистическата вероятност за развитие на захарен диабет по-късно в живота. Въпреки това те са първите статистически базирани критерии и като такива се налагат в ежедневната клинична практика за много години.

Два детайла в работата на O'Sullivan обаче налагат промени и трасират пътя на заменилите ги и утвърдили се през следващите декади нови критерии. От една страна използваният метод от O'Sullivan за измерване ниво на глюкоза, т.н. метод на Somogyi-Nelson е недостатъчно точен, а от друга страна като биологичен материал е използвана цялостна венозна кръв.

Препоръки на National Diabetes Data Group (NDDG)

През 70-те години на миналия век повечето клинични лаборатории преминават от анализ на цялостна венозна кръв към изследване на плазма. Причините за тази промяна са физиологичните разлики между двата биологични материала. Плазмената глюкозна концентрация е независима от хематокрита, който варира значително при редица физиологични и патологични състояния. Така глюкозната активност и концентрация са пропорционални в плазма, но не и в цяла кръв. Това прави плазмата оптимален за анализ на глюкоза биологичен

материал. Концентрацията на глюкоза в плазма е средно с 11% по-висока от тази в цяла кръв (10). Базирайки се на това NDDG излизат с нови критерии за гестационен диабет, завишавайки с около 15% гликемичния праг за поставяне на диагноза в сравнение с оригиналните критерии на O'Sullivan и Mahan (18). Препоръките на NDDG са възприети от Американска Диабетна Асоциация (ADA) до 1999 година (4) и са използвани в голям брой ретро- и проспективни проучвания в различни етнически групи, като разпространението на ГД, установено с тях варира между 2,2% и 5,9% (5,12).

Препоръки на Carpenter и Coustan

В своето проучване O'Sullivan използва химическия метод на Somogyi-Nelson, който обаче не елиминира напълно измерването и на неглюкозни субстанции. В края на 70-те години на миналия век той е изместен от нови ензимни методи, отчитащи единствено кръвна захар. Базирайки се на това Carpenter и Coustan изваждат 0,28mmol/l (5mg/dl) от оригиналните прагови стойности на O'Sullivan и Mahan, правят корекция от 14% за плазмена глюкоза и така достигат до новите диагностични критерии, публикувани през 1982 година (7). Критериите на Carpenter и Coustan се налагат през годините и са в основата на препоръките и на ADA и на Международните работни конференции за ГД и до днес (3,17). Сnižеният гликемичен праг неизбежно води до промяна на епидемиологичната картина на гестационния диабет. Сравнителен анализ на NDDG-критериите и тези на Carpenter и Coustan при голяма група бременни (26,446 жени) от различен етнически произход показва значително (около 50%) увеличение на заболяемостта от ГД, прилагайки критериите на Carpenter и Coustan (11). Разпространението на ГД според тях, намерено при други големи проучвания се движи между 4,6% и 6,6% (8,29).

Препоръки на Световна здравна организация (СЗО)

Едни от най-широко използваните критерии са тези, предложени от Световна-

та здравна организация (таблица 2). Гликемичният праг за ГД е ревизиран няколкократно през годините (27,28) за да се достигне до доклада от 1999 година (26), който дефинира ГД като категория, обединяваща захарен диабет и нарушен възглехигратен толеранс (плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0\text{mmol/l}$ или на 2^{ра} час при 75-г. ОГТТ $\geq 7,8\text{mmol/l}$). За разлика от критериите на O'Sullivan и Mahan, тези на СЗО не са базирани на проучвания при бременни. СЗО автоматично екстраполира диагностичните прагове за ЗД и нарушен глюкозен толеранс при небременни към бременните. Разглеждайки предложените гликемични нива няколко момента правят впечатление и поставят под съмнение тяхната пълна коректност. От една страна няма абсолютна сигурност относно прага 7,8mmol/l дори и при небременни. Самият праг е дефиниран за обозначаване на повишен риск за бъдещ диабет и сърдечно-съдови заболявания при небременни, а не за повишен риск от перинатални усложнения. Що се отнася до предложената прагова стойност от 7,0mmol/l на гладно, отново липсват проучвания при бременни, които да подкрепят нейната адекватност. Нарушената гликемия на гладно при бременни засега се дефинира като категория с все още неясна стойност и значение за бременността, но налагаща задължително извършването на ОГТТ.

Разликата между СЗО – критериите от 1985г. и 1999г. е единствено в снижаване на глюкозния праг на гладно от 7,8mmol/l на 7,0mmol/l и на практика не оказва влияние върху разпространението на ГД (7,6% независимо от приложените критерии) (23). Прегледът на други големи проучвания, използвали СЗО – критериите от 1999г. показва, че честотата на ГД варира в зависимост от изследваната популация – от 2,3% (9471 бременни в Китай) до 7,2% (4977 бременни в Бразилия) (22,30). В сравнение с NDDG-критериите и тези на Carpenter и Coustan, СЗО – критериите снижават глюкозния праг на 120', а завишават

прага на гладно. Като цяло това води до отчитане на по-висока честота на ГД, поради обхващане на всички случаи с нарушен възлехигратен толеранс (7,2% - СЗО, 1999г. срещу 2,4% - АДА, 2000г.) (22).

Таблица 1. Диагностични критерии на СЗО за гестационен диабет – сравнително представяне.

Table 1. Comparison of WHO criteria for gestational diabetes mellitus.

| ОГТТ /OGTT – 75г. | СЗО/WHO – 1980г. | СЗО/WHO – 1985г. | СЗО/WHO – 1999г. |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Кръвна захар – 0' Blood Sugar (венозна плазма mmol/l) | >8,0 и/или | ≥7,8 и/или | ≥7,0 и/или |
| Кръвна захар – 120' Blood Sugar (венозна плазма mmol/l) | >8,0 | ≥7,8 | ≥7,0 |

СЗО – Световна Здравна Организация, ОГТТ – Орален Глюкозо-Толерансен Тест;
WHO – World Health Organization.

Таблица 2. Диагностични критерии за гестационен диабет – сравнително представяне.

Table 2. Comparison of various diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus.

| критерии при ОГТТ OGTT criteria | количество глюкоза (грам) glucose/gr | продължителност (час) | абнормни стойности за диагноза | кръвна захар – mmol/l Blood Sugar – mmol/l | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|--------------------------------|---|----------|----------|----------|
| | | | | 0' | 1-ви час | 2-ри час | 3-ти час |
| O'Sullivan и Mahan | 100 | 3 | ≥2 | 5,0 | 9,1 | 7,9 | 7,0 |
| NDDG | 100 | 3 | ≥2 | 5,8 | 10,5 | 9,1 | 8,0 |
| Carpenter и Coustan | 100 | 3 | ≥2 | 5,3 | 10,0 | 8,6 | 7,8 |
| ADA – 2008г. | 100 | 3 | ≥2 | 5,3 | 10,0 | 8,6 | 7,8 |
| ADA – 2008г. | 75 | 2 | ≥2 | 5,3 | 10,0 | 8,6 | |
| EASD | 75 | 2 | 1 | 5,2 | | 9,0 | |
| СЗО – 1999г. | 75 | 2 | 1 | 7,0 | | 7,8 | |
| CDA | 75 | 2 | ≥2 | 5,3 | 10,6 | 8,9 | |
| NZSSD | 75 | 2 | 1 | 5,5 | | 9,0 | |
| ADIPS | 75 | 2 | 1 | 5,5 | | 8,0 | |

ОГТТ – Орален Глюкозо-Толерансен Тест; NDDG – National Diabetes Data Group; ADA – American Diabetes Association; EASD – European Association for the Study of Diabetes; СЗО – Световна Здравна Организация; CDA – Canadian Diabetes Association; NZSSD – New Zealand Society for the Study of Diabetes; ADIPS – Australian Diabetes in Pregnancy Society.

Препоръки на European Association for the Study of Diabetes (EASD)

През 1991 година Diabetic Pregnancy Study Group към EASD публикуват свой диагностичен праг за ГД, приемайки 5,2mmol/l плазмена глюкоза на гладно и 9.0mmol/l на 2-ри час като гликемичен праг за ГД (16). EASD-критериите не успяват да се наложат масово дори и в европейските страни, поради което и проучванията, базирани на тях са значително по-малко на брой.

Препоръки на ADIPS, NZSSD и CDA

В допълнение към горепосочените препоръки националните ендокринологични дружества на Австралия (Australian Diabetes in Pregnancy Society) (24), Нова Зеландия (New Zealand Society for the Study of Diabetes) (24) и Канада (Canadian Diabetes Association) (6) са изработили свои критерии за ГД. Неговата честота (20-24г.с.), според тях е съответно ADIPS-23%, NZSSD – 17% и CDA – 6,3% (2).

Препоръки на БДЕ (Българско Дружество по Ендокринология)

В последните си методични указания по захарен диабет БДЕ препоръчва диагностицирането на ГД у нас да става съгласно СЗО – критериите от 1999г. (1).

Проблеми, асоциирани с ОГТТ

Въпрос, който привлича внимание и по който няма единно становище е необходимият минимум от патологични гликемични нива за поставяне на диагноза. Диагностицирането на ГД, съгласно препоръките на O'Sullivan, NDDG и Carpenter и Coustan изисква поне две от четирите стойности на кръвна захар при 3-часов ОГТТ да бъдат абнормни. Въвеждането на този минимум не е базирано на солидни доказателства, че само бременните с такъв профил на ОГТТ са застрашени от перинатални усложнения и/или постпартален диабет. Напротив, налице са данни, сочещи, че дори и приедна патологична стойност е разумно да бъде поставена диагноза ГД, тъй като и в тези случаи се отчита значително повишен риск

от перинатални усложнения (макрозомия, неонатална хипогликемия, цезарово сечение) и постпартални въглехидратни нарушения (13,15).

Друг момент, по който също липсва консенсус е количеството глюкоза, което е удачно да се приложи при бременни жени. Обременяването със 100 грама глюкоза вместо със 75 грама е въведено за пръв път от O'Sullivan, след което заляга и в насоките на NDDG, Carpenter и Coustan и ADA. За разлика от тях СЗО продължава да препоръчва стандартните за небременни 75 грама. От 2000г. ADA включва обременяване освен със 100г. и със 75г. глюкоза, препоръка която запазва и в последните си указания за диагностициране на ГД (3). Прави впечатление, че въпреки различното количество глюкоза, прилагано в двата случая, гликемичните прагове и необходимият минимум от патологични стойности е един и същ, т.е. критериите на Carpenter и Coustan са приложени автоматично към натоварване със съвсем различно количество глюкоза.

Очевидна е липсата на консенсус по редица въпроси, касаещи провеждането и интерпретацията на ОГТТ. От друга страна ОГТТ сам по себе си има някои недостатъци, поставящи под съмнение неговата роля като идеален тест за диагностика на въглехидратни нарушения. Вероятно един от най-сериозните е липсата на достатъчно висока възпроизводимост (9). Допълнително при бременни приемът на глюкоза, особено при прилагане на 100 грама предизвиква гагене в около 10% от пациентките. Въпреки това, на този етап ОГТТ запазва своето място като „златен стандарт“ в диагностиката на ГД.

Алтернативни скринингови тестове за ГД

Неудобството на универсалния скрининг с ОГТТ както за здравните специалисти, така и за пациентките, както и икономическото бреме за здравната система налагат търсене на лесни и евтини скринингови методи. Един от тях е препоръчани-

ят от ADA двустъпков подход, състоящ се от първоначален скриниращ 1^{-часов} тест с 50г. глюкоза, последван от 75г. или 100г. – ОГТТ. Изследващият екип има възможност за избор на гликемичен праг, насочващ пациентката към втората стъпка. Кръвна захар на 1^{-ви} час над 7,8mmol/l идентифицира около 80% от жените с ГД, а при снижаване на прага на 7,2mmol/l се диагностицират вече приблизително 90% от пациентките (3). Двустъпковия подход е широко използван, но има някои ограничения, поставящи под съмнение неговата прецизност и икономическа ефективност. Става ясно, че който и да е приложението гликемичен праг в скриниращия 50г.-тест (7,2mmol/l или 7,8mmol/l), един немалък процент от бременни с ГД остават неидентифицирани и съответно не лекувани, ако не се предприеме ОГТТ. Използването на двустъпков подход означава на практика две посещения в клиника, прием два пъти на глюкоза и съответно по-голям брой вземания на кръв, което е неудобно и не се възприема добре от бременните, а за здравната система е и икономически неефективно.

Немалко дебати съществуват в литературата и относно значението на плазмената глюкоза на гладно като скринингов тест, отсяващ бременните за ОГТТ, вероятно поради факта, че изследването на единична кръвна захар на гладно е по-евтино, удобно за пациентката, не консумиращо време и на практика е най-често прилаганият тест през бременността, включително и у нас. Данните от най-голямото проучване по въпроса посочват стойност от 4,7mmol/l плазмена глюкоза на гладно, като една добра опция за скриниране на пациентките (21). Засега обаче нито една от организациите не предлага в своите препоръки конкретна прагова стойност на плазмената глюкоза на гладно, която да служи като лесен за изпълнение и евтин скринингов тест и с достатъчно висока чувствителност и специфичност да отсява жените, нуждаещи се от ОГТТ.

Третата възможна алтернатива, HbA_{1c}, засега също не намира място нито в скринирането, нито в диагностицирането на ГД. Нещо повече, автоматичното пренасяне на референтните граници при небременни към бременни се оказва неправилно. Нивата на HbA_{1c} са значително по-ниски и в ранна и в напреднала бременност в сравнение с нивата при небременни жени (19). Изработването на референтни граници за бременни е въпрос на бъдеще и ще окаже влияние върху контрола и на гестационния и на прегестационния диабет (тип 1 и тип 2).

Проучването HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) – ще донесе ли така очаквания диагностичен консенсус?

Разгледаните дотук критерии не са базирани на проучвания, отчитащи връзка на хипергликемията с неблагоприятен изход на бременността. С цел изясняване асоциацията между перинатални усложнения и нива на майчина гликемия, по-ниски от нивата при явен диабет (над 11,1mmol/l на 2^{-ри} час при ОГТТ) и съответно създаване на единни международни критерии, от 2000г. до 2006г. е проведено наблюдателно международно мултицентрово (15 центъра в 9 страни) проучване, обхванало 23,316 бременни (25). При всички участнички между 24 и 32 г.с. е извършен двучасов 75г. – ОГТТ. Отчетена е връзката на майчината гликемия с четири първични показателя (тегло при раждане над 90^{-ти} перцентил за гестационна възраст, първично цезарово сечение, клинична неонатална хипогликемия и С-пептид от пълна връв над 90^{-ти} перцентил) и няколко вторични показателя (преждевременно раждане – преди 37 г.с., оказване на интензивна помощ на новороденото, хипербилирубинемия, прееклампсия). Публикуваните до този момент резултати показват наличие на силна значима корелация между нива на майчина гликемия, по-ниски от праговете за захарен

диабет и гва от показателите: макрозо-
мия и С-пептид от пълна връв над 90^{mm} пер-
сентил.

В заключение, липсата на универсални
критерии за диагностициране на ГД е дове-
ло през годините до значителни затрудне-
ния и объркване както в ежедневната кли-
нична работа, така и в оформянето на ця-
лостната епидемиологична картина на ГД.
Очаква се НАРО-результатите да внесат
яснота сред голямото разнообразие от
препоръки и най-накрая да предоставят на
медицинската общност и пациентите
единни международни критерии за диагнос-
тика на ГД.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Методични указания по захарен диабет. Бъл-
гарско Дружество по Ендокринология. 2008, 52-53.
2. Agarwal MM, GS. Dhatt, J. Punnoset, G. Koster.
Gestational diabetes: dilemma caused by multiple interna-
tional diagnostic criteria. *Diabetic Medicine*, 22, 2005,
1731-1736.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and
Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 31
(Suppl. 1), 2008, S55-S60.
4. American Diabetes Association: Gestational dia-
betes mellitus. *Diabetes Care* 22, 1999, (Suppl.1):S74-S76.
5. Bartha J, P. Martinez-Del-Fresno, R. Comino-Delga-
do. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early
pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 183, 2000, 346-350.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice
Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Associa-
tion 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention
and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*
27, 2003, S99-S105.
7. Carpenter MW., DR. Coustan. Criteria for screen-
ing tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144,
1982, 768-773.
8. Corrado F, NC. Stella, A. Mancuso, O.Triolo, L.
Bruno, AC. Artenisio. Screening for gestational diabetes in
Sicily. *J Reprod Med* 44, 1999, 875-878.
9. Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tol-
erance test is superfluous. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1883-
1885.

10. D'Orazio P., W. R. Burnett., N. Fogh-Andersen et
al. Approved IFCC Recommendation on Reporting Results
for Blood Glucose (Abbreviated). *Clinical Chemistry* 51,
2005, 9, 1573-1576.

11. Ferrara A., M. Hedderon., C. Quesenberry., J.
Selby. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus detect-
ed by National Diabetes Data Group or the Carpenter and
Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care* 25,
2002, 9, 1625-1630.

12. Jang HC, NH. Cho, KB. Jung, KS. Oh, SL. Dooley,
BE. Metzger. Screening for gestational diabetes in Korea.
Int J Gynaecol Obstet 51, 1995, 115-122.

13. Kautzky-Willer A, D. Bancher-Todesca, R. Weit-
gasser, T. Prikoszovich, H. Steiner, N. Shnawa, G. Schern-
thaner, R. Birnbacher, B. Schneider, C. Marth, M. Roden,
M. Lechleitner. The Impact of Risk Factors and More Strin-
gent Diagnostic Criteria of Gestational Diabetes on Out-
comes in Central European Women. *The Journal of Clin
Endo and Metab*, 93, 2008, 1689-1695.

14. Knopp H. Robert. John B. O'Sullivan: A Pioneer
in the Study of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 25,
2002, 5, 943-944.

15. Lindsay MK, W. Graves, L. Klein. The relationship
of one abnormal glucose tolerance test value and preg-
nancy complications. *Obstet Gynecol* 73, 1989, 103-6.

16. Lind T, PR. Phillips. Diabetic Pregnancy Study
Group of the European Association for the study of Dia-
betes. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: a
prospective multicenter study. *Diabetes* 1991; *Suppl.* 2,
40:8-13.

17. Metzger BE, DM, Coustan, TA. Buchanan. et al.
Summary and Recommendations of the Fifth International
Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.
Diabetes Care, 30 (Suppl. 2), 2007, S251-S260.

18. National Diabetes Data Group. Classification and
diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glu-
cose intolerance. *Diabetes* 28, 1979, 1039-1057.

19. Nielsen LR, P. Ekbom, P. Damm, C. Glumer, MM.
Frandsen, DM. Jensen, ER. Mathiesen. HbA1c Levels Are
Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes
Care* 27, 2004, 1200-1201.

20. O'Sullivan J, C. Mahan. Criteria for the oral glu-
cose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13, 1964, 278-
285.

21. Reichelt AJ, ER. Spichler, L. Branchtein, LB. Nucci,
LJ. Franco, MI. Schmidt. For the Brazilian Study of Gesta-
tional Diabetes (EBDC) Working Group. Fasting Plasma
Glucose Is a Useful Test for the Detection of Gestational
Diabetes. *Diabetes Care* 21, 1998, 1246-1249.

22. Schmidt MI, ER. Spichler, BB. Duncan, JMDC.
Pousada, AJ. Reichelt MM. Teiheira, L. Branchtein, T.
Yamashita, MC. Matos, AC. Forti. Gestational diabetes mel-
litus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test
and adverse pregnancy outcome. *Diabetes Care* 24, 2001,
1151-1155.

23. Schmidt SM. I., MC. Matos., AJ. Reichelt., A. Costa Forti, L. de Lima, BB.Duncan. Prevalence of gestational diabetes mellitus – do the new WHO criteria make a difference? *Diabetic Medicine* 17, 2001, 376-380.

24. The Australian Diabetes in Pregnancy Society. Gestational diabetes mellitus guidelines. *Med J Australia* 169, 1998, 93-97.

25. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2008, 1991-2002.

26. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, *World Health Org.*, 1999.

27. WHO. Diabetes Mellitus. Report of a WHO study group. *WHO Technical Report Series*, 1985;727:7-113.

28. World Health Organization:WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva, *World Health Org.*, 1980 (Tech. Rep. Ser.no 646).

29. Yalycin HR, CG. Zordu. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy. Could it be standardized for every population? *Am J Perinat* 13, 1996, 317-320.

30. Yang X, B. Hsu-Hage, H. Zhang, L. Yu, L. Dong, J. Li, P. Shao, C. Zhang. Gestational Diabetes Mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care* 25, 2002, 847-851.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каратодорова

Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната, МБАЛ „Света Марина“,
Ул. „Христо Смирненски“ 1, гр. Варна 9010,
България, E mail: pkaratodorova@abv.bg
Телефон: 0887609561

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Karatodorova, M.D.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, MHAT „St. Marina“,
1, Hristo Smirnenski str., Varna 9000, Bulgaria
E mail: pkaratodorova@abv.bg Phone: 0887609561



РЕДАКЦИОННА БЕЛЕЖКА

Редакцияната Колегия изказва съжаление за допустимите технически грешки:

- отпечатаната в том 13, бр. 4/2008 статия на доц. Малина Петкова „Заболявания на пародонта и захарен диабет“ (стр. 202 – 210) не е отразена в съдържанието на броя;

- Статията на доц. Вл. Христов, отпечатана в том 14, бр.1/2009 е с несъответстващо на български заглавие на английски език, което следва да се чете: „Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Consensus Algorithm of ADA and EASD“;

- В статията на проф. Б. Лозанов, отпечатана в същия брой („Консенсус на Европейската група за тиреоид-асоцирана орбитопатия относно лечението на ТАО“) съдържанието в картата на табл. 2 (стр. 51) е непълно, като част от същото е поместено в текста на следващата страница (след рег 7).

От името на Редакцияната колегия поднасям искрени извинения за допустимите технически грешки при отпечатване на съответните статии.

***Главен редактор:
Проф. Б. Лозанов,***

EDITORIAL

The Board of Editors of Endocrinology Journal requests an apology for some technical errors made in:

- the article „Periodontal Diseases and Diabetes Mellitus“ (author Malina Petkova) published in vol.13, No 4/2008 (pp. 202-210) is not printed in the table of Contents of the issue;

- Vladimir Hristov’s article published in vol.14, issue 1/2009 (pp 4-12) has a title in English not corresponding to the Bulgarian version, and should be read as „Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Consensus Algorithm of ADA and EASD“;

- In the article „Consensus of the European Group on Graves’ Orbitopathy on the Management of GO“ (author B. Lozanov) carried in the same issue (No 1/2009) the content of table 2 (p. 51) is incomplete; while part of it is inserted in the next page text, after line 7.

On behalf of the Editors I offer sincere apologies to the authors for the technical flaws made in printing their articles.

***Editor-in- Chief:
Prof. Boyan Lozanov***

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 описание. 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 остава 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 фамилието име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилието име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на 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

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ
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
Vl. CHRISTOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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