



ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA

Гл. редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Honorary Editor-in-chief Bojan LOZANOV

Почетен главен редактор Боян ЛОЗАНОВ

Anna-Maria Borissova/

Анна-Мария Борисова

Vladimir Christov/Владимир Христов

Георги Кирилов

Dragomir Koev/Драгомир Коев

Julieta Gerenova/Жулиета Геренова

Zdravko Kamenov/Здравко Каменов

Ivan Tzinlikov/Иван Цинликов

Iliana Atanassova/Илиана Атанасова

Kalinka Koprivarova/Калинка Коприварова

Kiril Hristozov/Кирил Христозов

Lidia Koeva/Лидия Коева

Malina Petkova/Малина Петкова

Mihail Boyanov/Михаил Боянов

Roussanka Kovatcheva/Русанка Ковачева

Sabina Zacharieva/Сабина Захариева

Philip Kumanov/Филип Куманов

Tsvetalina Tankova/Цветалина Танкова

International Scientific Board/Международен научен съвет

A. Bulatov (Moscow) / А. Булатов (Москва)

M. Coculescu (Bucharest) / М. Кокулеско (Букурещ)

G. Erdogan (Ankara) / Г. Ердоган (Анкара)

J. Fovenyi (Budapest) / Й. Фьовени (Будапеща)

A. Isidori (Rome) / А. Изидори (Рим)

B. Karanfilski (Scopie) / Б. Каранфилски (Скопие)

P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne) / П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн)

G. Krassas (Thessaloniki) / Г. Красас (Солун)

P. Lauberg (Denmark) / П. Лауберг (Дания)

J. H. Lazarus (Cardiff) / Дж. Лазарус (Кардиф)

E. Nieschlag (Munster) / Е. Нишлаг (Мюнстер)

S. Refetoff (Chicago) / С. Рефетоф (Чикаго)

M. Serrano Rios (Madrid) / М. Серрано Риос (Мадрид)

Българско дружество по ендокринология

Том XXI / Volume XXI

Bulgarian Society of Endocrinology 2/2016

Съдържание**Обзори**

- *Бояджиева, Мила Б., Хаджиева, Елица Г., Христов, Кирил Х.*
Роля на продължителното глюкозно мониториране за гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет 61

- *Воинов, Валерий Александрович*
Плазмаферезата за лечение на диабетното стъпало 66

- *Илиева, Мария И., Орбецова, Мария М., Митков, Митко Д.*
Репродуктивни нарушения и развитие на синдром на поликистозни яйчници при жени със захарен диабет тип 1 72

Оригинални статии

- *Димова, Румяна Б., Танкова, Цветалина Ив., Чакърова, Невена Я., Грозева, Грета Г., Даковска, Лилия Н.*
Роля на а-липоевата киселина в лечението на сърдечно-съдова автономна дисфункция при захарен диабет тип 2 82

- *Колева, Даниела И., Орбецова, Мария М., Няголова, Пресияна В., Митков, Митко Д.*
Индекси на инсулинова чувствителност/резистентност при жени с метаболитен синдром и поликистозен овариален синдром 93

Указания за авторите

104

Journal ENDOCRINOLOGIA volume XXI, number 2, 2016**Contents****Reviews**

- *Boyadzhieva, Mila B., Hadzhieva, Elitsa G., Hristozov, Kiril H.*
The Role of Continuous Glucose Monitoring in Glycemic Control of Diabetic Patients 61

- *Voinov, Valerii Aleksandrovich*
Plasmapheresis for Diabetic Foot Syndrome 66

- *Ilieva, Maria I, Orbetzova, Maria M., Mitkov, Mitko D.*
Reproductive Disturbances and Development of Polycystic Ovary Syndrome in Women with Diabetes Mellitus Type 1 72

Original articles

- *Dimova, Romyana B., Tankova, Tsvetalina Iv., Chakarova, Nevena Y., Grozeva, Greta G., Dakovska, Lilia N.*
The Role of a-lipoic Acid in the Treatment of Cardio-vascular Autonomic Dysfunction in Type 2 Diabetes 87

- *Koleva, Daniela I., Orbetzova, Maria M., Nyagolova, Presiyana V., Mitkov, Mitko D.*
Indexes of Insulin Sensitivity/Resistance in Women with Metabolic Syndrome and Women with Polycystic Ovary Syndrome 98

Instructions to authors

104



Роля на продължителното глюкозно мониториране за гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет

Бояджиева, Мила Б., Хаджиева, Елица Г., Христов, Кирил Х.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

The Role of Continuous Glucose Monitoring in Glycemic Control of Diabetic Patients

Boyadzhieva, Mila B., Hadzhieva, Elitsa G., Hristozov, Kiril H.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sveta Marina“ University Hospital

Резюме

Известно е, че значителните вариации в нивата на кръвната глюкоза (КГ) при пациенти със захарен диабет (ЗД) имат неблагоприятен ефект върху нормалното функциониране на централната нервна система и риска от развитие на микро- и макроваскуларни усложнения. Традиционните форми на глюкозно мониториране не позволяват отчитане на генерираните флукутации в нивата на гликемията. Въвеждането на системите за продължително глюкозно мониториране (ПГМ) разкрива нови възможности - установяване на неподозирани гликемични вариации, идентифициране на неразпознати хипогликемии, по-добра визуализация на гликемичния ефект на храненията, физическите натоварвания, медикаментите, стреса. Всичко това би могло да подпомогне обучението на пациентите и да улесни промяната в терапевтичното решение с цел „по-безопасно“ подобрене на гликемичния контрол. Независимо от предимствата, които предоставя ПГМ, резултатите от проведени контролирани рандомизирани проучвания са разнопосочни по отношение на постигнатата редукция в нивата на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}). Остава ненапълно уточнен въпросът при кои групи пациенти приложението на ПГМ ще бъде с най-високо съотношение цена/ефективност.

Ключови думи:

продължително глюкозно мониториране; гликемичен контрол; гликемични флукутации

Abstract

Highly variable blood glucose levels have detrimental effect on normal central nervous system functioning and the risk of micro- and macrovascular diabetic complications. Conventional glucose monitoring is insufficient for detecting diurnal glycemic fluctuations. The use of continuous glucose monitoring systems (CGMS) offers new advantages for detecting unexpected glycemic excursions, identifying unsuspected hypoglycemia and providing feedback to patients about the effect of food choices, activity, medication and stress on glycemic control. Such technologies could benefit the education of diabetic patients and make therapeutic decisions easier thus achieving better glycemic control in a safe manner. Regardless of the advantages that CGMS bring, results from randomized controlled clinical trials addressing reduction of glycated hemoglobin are not uniform. Further investigations are needed to assess which groups of patients would mostly benefit from the use of CGMS having the best cost/effectiveness ratio.

Key words:

continuous glucose monitoring; glycemic control; glycemic fluctuations

Въведение

Като социално-значимо заболяване, захарният диабет (ЗД) повлиява качеството на живот на засегнатите пациенти, увеличавайки значително риска от заболяемост и смъртност. Препоръчваните от различни медицински организации „амбициозни“ цели за добър гликемичен контрол са трудно постижими. Нивата на HbA_{1c} остават над индивидуално-заложената таргет при голям процент от пациентите, а за достигнатия приблизно „добър“ гликемичен контрол често се крият неразпознати хипогликемии. Новите технологии за продължително глюкозно мониториране (ПГМ) дават информация за всички важни детайли в денонощните вариации на кръвно-глюкозните нива, които не могат да се регистрират чрез HbA_{1c} или измерванията от самоконтрола. Одобрени за пръв път от FDA през 1999 г., тези системи претърпяват непрекъснат технологичен прогрес и се превръщат във все по-надеждни инструменти за клиничната практика.

Какво представляват устройствата за ПГМ и какви възможности предоставят

Установено е, че нивата на глюкозата в подкожната интерстициална течност са доста сходни с кръвно-глюкозните нива. Наличните системи за ПГМ се състоят от сензор- тънък метален филament, който се поставя в подкожието, трансмитер и приемник, до които се предават резултатите. Отчита се автоматично нивото на глюкозата в интерстициума на всеки 5 минути, 24 часа в денонощието, в продължение на 3-7 гена – или общо 288 измервания дневно. *Персоналните устройства за ПГМ* („Real-Time“ Continuous glucose monitors) притежават дисплей, на който своевременно се показват получените резултати, и аларми, преупреждаващи пациентите за настъпили или заплашващи хипогликемии, или за значителни хипергликемии. Това позволява своевременно корекция в инсулиновите дози, предпазване и своевременно овладяване на повтарящи се инвалидизиращи хипогликемии, особено при нарушен усет на пациентите. *Професионалните устройства за ПГМ* дават възможност само за ретроспективен анализ и не притежават аларми. И при двата вида системи последващото прехвърляне на информацията на компютър позволява графично представяне на флукутиращите глюкозни нива, както и установяване на сходни тенденции в гликемичните вариации през различните деноно-

щия. Това определя важната им роля в разкриването на неразпознати хипогликемии, особено нощни, определяне етиологията на сутрешни хипергликемии и добра визуализация на гликемичния ефект на храненията, физическите натоварвания, медикаментите, стреса.

Препоръки за употреба при деца и погростващи

Противоречив е въпросът за ползата от ПГМ при деца и погростващи със ЗД тип 1. Резултатите от няколко контролирани рандомизирани проучвания не показват статистически значима разлика между контролната група и групата, подложена на продължително глюкозно мониториране по отношение нивата на HbA_{1c} и времето, прекарано в хипогликемия, като се наблюдава положителна корелация между постигнатата редукция на HbA_{1c} и честотата на приложение на персоналните устройства за ПГМ (1). В проучването STAR 3 (2) сред пациенти със ЗД тип 1 се наблюдава сигнификантно понижаване на HbA_{1c} и по-голям процент постигнали $HbA_{1c} < 7\%$ в групата, преминала на лечение с инсулинова помпа с интегриран глюкозен сензор, в сравнение с контролната група на интензифициран инсулинов режим. Не е отчетена, обаче, значима разлика в честотата на тежките хипогликемии, епизодите на диабетна кетоацидоза или крайното телесно тегло между групите. Подобни резултати са получени и при пилотното проучване DirecNet - редукция на HbA_{1c} сред пациенти с интегрирана система инсулинова помпа/глюкозен сензор на фона на понижена гликемична вариативност (3).

Препоръките на Ендокринната организация за добра клинична практика (Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011) за приложение на ПГМ при деца и погростващи със ЗД тип 1 са:

- приложение на индивидуални устройства за ПГМ при стойности на гликирания хемоглобин $< 7,0\%$ с цел поддържане желаните нива на HbA_{1c} при ограничен риск от хипогликемии (високо ниво на доказателство);
- приложение на индивидуални устройства за ПГМ при стойности на гликирания хемоглобин $\geq 7,0\%$ при пациенти, които имат възможност за почти ежедневно използване на системите (умерено ниво на доказателство);
- няма препоръки за или против приложение на ПГМ при деца < 8 годишна възраст;
- предполага се полза при употреба на професионални устройства за ПГМ при подозиран

от клинициста нощни хипогликемии, феномен на зората, постпрандиални хипергликемии; при пациенти с нарушен усет за хипогликемии; при пациенти, на които предстоят съществени промени в антидиабетната терапия (като например включване на нов вид инсулин или преминаване от интензифициран инсулинов режим на терапия с инсулинова помпа) (много ниско ниво на доказателство).

Препоръки за употреба при възрастни

Метаанализ на данните от 6 рандомизирани контролирани проучвания сред възрастни пациенти със ЗД тип 1 (4) установява средно понижено ниво на HbA_{1c} с 0,3% сред лицата, подложени на ПГМ в реално време, като най-голяма е била редукцията при пациентите с най-често приложение на ПГМ и най-висок изходен HbA_{1c} . Пациентите, стартиращи с $HbA_{1c} > 7\%$, са постигнали подобрене в гликемичния контрол без увеличаване честотата на хипогликемиите. Други проучвания показват, че употребата на персонални устройства за ПГМ редуцират хипогликемичните епизоди. В едно контролирано рандомизирано проучване е постигнато намаление на времето прекарано в хипогликемия с около 50% дневно на фона на средно понижено ниво на гликирания хемоглобин с 0,3% при средни изходни стойности 6,9% (5). Подобни резултати демонстрира проучването JDRF CGM (the Juvenile Diabetes Research Foundation) при пациенти с оптимален контрол на ЗД (изходен $HbA_{1c} < 7\%$), при които е редуцирано времето прекарано в хипогликемия от 91 на 54 минути, като при 88% от тези пациенти стойностите на HbA_{1c} са се задържали $< 7\%$ (6).

Ползи от приложение на персонални устройства за ПГМ са доказани дори при пациенти със ЗД тип 2, при които не е включен бързодействащ инсулин. Едно контролирано рандомизирано проучване сред 100 пациента със ЗД тип 2 сравнява ефекта от временното приложение на персонален глюкозен сензор за 12 седмици с този от стандартния самоконтрол; постигнатата редукция на HbA_{1c} в края на изследвания период е 0,9% за групата подложена на ПГМ с/у 0,4% при лицата, пробваждали стандартен самоконтрол. Установеното статистически значимо подобрене се е задържало при последващия 40-седмичен период на проследяване (7).

Препоръките на Ендокринната организация за добра клинична практика (Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011) за приложение на ПГМ при възрастни са:

- приложение на индивидуални устройства за ПГМ при възрастни пациенти със ЗД тип 1 и ниво на $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, които имат възможност за почти ежедневно използване на системите (високо ниво на доказателство);

- приложение на индивидуални устройства за ПГМ при възрастни пациенти със ЗД тип 1 и ниво на $HbA_{1c} < 7,0\%$, които имат възможност за почти ежедневно използване на системите (високо ниво на доказателство);

- предполага се полза при употреба на професионални устройства за ПГМ при възрастни пациенти със ЗД тип 1 за регистриране на нощни хипогликемии, феномен на зората и постпрандиални хипергликемии; за овладяване на нарушения усет за хипогликемии; при предстоящи съществени промени в антидиабетната терапия (като например включване на нов вид инсулин или преминаване от интензифициран инсулинов режим на терапия с инсулинова помпа) (много ниско ниво на доказателство).

ПГМ по време на бременност

Независимо от типа на захарния диабет (гестационен, тип 1 или тип 2), майчината хипергликемия преди и през бременността е водещата причина за вродени аномалии, спонтанни аборти, фетална интраутеринна смърт, преждевременни раждания, макрозомия, прееклампсия и др. Хипергликемията по време на бременност крие риск и от метаболитни нарушения с последваща повишена честота на затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс и ЗД тип 2 за потомството – феномен, известен като „метаболитна памет“. В кохортното проучване на Böhling и съавтори през 2005 г. се наблюдава положителна зависимост между постпрандиалната гликемия в периода между 75-105 мин. и телесното тегло на новороденото (8).

Като се имат предвид хемодинамичните промени, които настъпват по време на бременност, нивата на HbA_{1c} не са особено надежден показател за гликемичния контрол през този период. ПГМ заляга като успешна алтернатива за проследяване на времето, прекарано в препоръчителния гликемичен таргет. При рандомизирано контролирано проучване сред 71 бременни жени (46 със ЗД тип 1 и 25 със ЗД тип 2) нивата на HbA_{1c} през 32-36 гестационна седмица са били средно 5,8% в групата на ПГМ с професионални устройства в сравнение с 6,4% при контролната група със стандартен самоконтрол чрез изследване на капилярна глюкоза (9). Метаанализ на Hewapathirana и сътрудници (10) показва

ефективност по отношение контрола на майчината гликемия, телесното тегло на новороденото и риска от макрозомия при приложение на ретроспективно ПГМ при бременни. По време на друго проучване се оценява удовлетворението на жени със ЗД тип 1 и тип 2 в ранна бременност, преминали на ПГМ с персонални устройства (11). Авторите установяват, че 83% от изследваните са готови да препоръчат ПГМ на други, а 52% от бременните оценяват 6-дневния период като особено полезен в процеса на „разбиране“ и „справяне“ със заболяването.

ПГМ при хоспитализирани пациенти

Препоръките на Ендокринната организация за добра клинична практика (12) са против самостоятелното използване на системите за ПГМ за контрол на гликемията при болни в интензивни отделения или операционни зали докато допълнителни проучвания не докажат тяхната точност и безопасност в съответната среда. Тези устройства измерват глюкозата в подкожната интерстициална течност, но съпоставимостта между интерстициалната и кръвна глюкоза при критично болни пациенти не е достатъчно подробно изследвана. В проучване сред 50 пациента в интензивно отделение се наблюдава по-ниска точност на резултатите от ПГМ при пациенти на инотропни медикаменти и по-висока при тези с остра бъбречна недостатъчност и септичен шок в сравнение с пациенти без инотропно лечение и без такава съпътстваща патология (13). Друго проучване, обаче, не открива сигнификантна зависимост между точността на резултатите и провежданото лечение с норепинефрин при критично болни лица с шок (14). Изследване на лица със ЗД тип 1 на лечение с инсулинова помпа в състояние на умерена кетоза, без ацидоза, не установява отражение на тези метаболитни нарушения върху точността на устройствата за ПГМ (15); други проучвания отхвърлят влияние на състояния като хипотония, хипотермия и оточност (16). В заключение, употребата на ПГМ в интензивни отделения изглежда обещаваща възможност, но трябва да премине по-мощни клинични изпитвания.

Заключение

Тъй като постигането на оптимален гликемичен контрол при пациенти със ЗД възможно най-рано в хода на заболяването има доказан продължителен благоприятен ефект, е необходимо

по-често глюкозно мониториране и точна интерпретация на получените резултати. Значителни глюкозни вариации (гликемични пикове и асимптоматични хипогликемии) могат да бъдат пропуснати чрез обичайния самоконтрол (3-4 измервания на капилярна глюкоза през деня и рядко контрол през нощта).

Ретроспективният анализ на данните, получени чрез ПГМ, и наличната "в реално време" информация за нивата на глюкозата чрез индивидиалните устройства, дават нови възможности за по-коректна оценка на гликемичните вариации и адекватна корекция в антидиабетната терапия. Независимо от известните различия в крайните резултати, публикуваните през последните години метаанализи за потенциалните ползи от ПГМ показват, че по-редовното приложение на тези устройства може да повлияе благоприятно нивата на HbA_{1c}, глюкозната вариабилност, както и честотата, продължителността и тежестта на хипогликемичните епизоди. Не на последно място са и възможностите на ПГМ за „по-безопасно“ подобрение на гликемичния контрол по време на бременност и намаляване на риска от макрозомия. Към момента всички системи за ПГМ са одобрени за употреба само в допълнение към стандартните методи за самоконтрол и изискват калибриране чрез неколккратно дневно измерване на капилярна глюкоза. Непрекъснатият технологичен напредък цели подобряване точността на прилаганите сензори, тъй като е известно, че тя е най-висока за хипергликемичните диапазони и най-ниска за хипогликемичните. Усъвършенстването на устройствата има голямо значение за разработването на т.нар. „затворени системи“, които обединяват инсулинова помпа и глюкозен сензор за ПГМ, с възможност за автоматично задаване на инсулинова инфузия въз основа на честите глюкозни измервания от сензора („изкуствен панкреас“).

1. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10: 377-383.
2. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Devis SN, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-2405.
3. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388-393.
4. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
5. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
6. Ruedy KJ, Tamborlane WV. The landmark JDRF continuous glucose monitoring randomized trials: a look back at the accumulated evidence. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5: 380-387.
7. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 32-38.
8. Buhling KJ, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Wascher C, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 556-560.
9. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680
10. Hewapathirana NM, O'Sullivan E, Murphy HR. Role of continuous glucose monitoring in the management of diabetic pregnancy. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 34-42.
11. Secher AL, Madsen AB, Ringholm L, Barfred C, Stage E, Andersen HU, et al. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 272-277.
12. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, et al. Continuous glucose monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2968-2979.
13. De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. *Diabetes Care* 2006; 29: 1750-1756.
14. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1383-1389.
15. Pfützner J, Forst T, Butzer R, Forst S, Weber MM, Pfützner AH, Pfützner A. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during the development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23:1124-1112.
16. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JJ, Cooper DA, et al. Experience with the Continuous Glucose Monitoring System in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 339-347.

Address for correspondence:

Д-р Мила Бояджиева

Клиника по Ендокринология и болести
на обмяната,
УМБАЛ „Света Марина“,
бул. „Христо Смирненски“ 1, Варна 9000
e-mail: milaboja@yahoo.com

Dr Mila Boyadzheva

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sveta Marina“ University Hospital,
1 „Hristo Smirnenski“ Bul., 9000 Varna
e-mail: milaboja@yahoo.com

Плазмаферезата за лечение на диабетното стъпало

Воинов, Валерий Александрович

Първи Санкт-Петербургски Държавен Медицински Университет „Акад. И. П. Павлов“

Plasmapheresis for Diabetic Foot Syndrome

Voinov, Valerii Aleksandrovich

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Резюме

Диабетното стъпало е едно от най-значимите усложнения на захарния диабет и често води до ампутация на засегнатия крайник. Съществуват редица фактори в патогенезата на захарния диабет, участващи в увреждането на периферните съдове, което може да прогресира до критична исхемия и да доведе до гангрена на крайника. В тези случаи медикаментозната терапия заедно с оперативната реваскуларизация на крайника не винаги са могат да предотвратят ампутация на стъпалото или на по-високи нива, дори на ниво бедрена кост. Плазмаферезата може сигнификатно да подобри периферното кръвообращение и да ограничи нивото на ампутация.

Ключови думи:

захарен диабет, диабетно стъпало, исхемия, плазмафереза.

Захарният диабет е засегнал 2,5 до 3,8% от населението на земята, като на всеки 10-15 години броят на диабетиците се удвоява. В същото време годишният ръст на заболяемите от захарен диабет достига 20% (1). Захарният диабет тип 2 се среща при 10% от хората над 70 годишна възраст (2). Захарен диабет тип 2 е 10-20 пъти по-често срещан от захарен диабет тип 1.

Abstract

Diabetic foot syndrome is one of the most significant complications of diabetes mellitus and frequently leads to amputation of the affected extremity. There are reviewed peculiarities of diabetes mellitus pathogenesis tending to blood disturbance of peripheral vessels with progression of critical ischemia and foot gangrene. In this regard medical therapy together with revascularization operations can not always prevent either foot and lower leg amputation or even femur amputation. Plasmapheresis procedure can significantly improve the peripheral blood circulation and limit the amputation level.

Key words:

diabetes mellitus, diabetic foot, ischemia, plasmapheresis.

При захарния диабет се увеличава значително производство на модифицирани гликирани липопротеини с ниска плътност (LDL). Взаимодействието между имунните комплекси с гликираните LDL-частици увеличава тяхната атерогенност и допринася за развитието на атеросклероза (3). При захарен диабет тип 2 се установява също, че метаболитните промени водят

до предразположение към затлъстяване (4). Трябва да се има предвид, че при по-голямата част от пациентите със захарен диабет тип 2 се развива **метаболически синдром** или синдром на инсулинова резистентност, който включва не само нарушение на глюкозния толеранс, но и дислипидемия, артериална хипертония, висцерално затлъстяване и протромботични нарушения. Наличието на липопротеини (а) [Lp (a)] и хомоцистеин също има значима роля (5). При лицата с централен тип затлъстяване, високи нива на общ холестерол, триглицериди и липопротеини с много ниска плътност и хипертония, възниква риск от съдови инциденти, дори когато нивото на глюкозата е по-малко от 6,1 ммол/л (6).

Микроциркулационните нарушения при пациентите със захарен диабет се изразяват с висок вискозитет на кръвта поради увеличаване на съдържанието на фибриноген, фибронектин, фактор на фон Вилебранд, С-реактивен протеин (7).

Понастоящем разпространението на метаболитния синдром има характер на епидемия, като последствията от него са значителни, особено когато развитието му започва в детска възраст. Проявата на метаболитния синдром в ранна възраст води до по-рано образуване на атеросклеротични плаки. Проучванията показват пряка връзка между увеличаване степента на инсулинова резистентност и периферното съдово съпротивление, кръвното налягане и намаляване на притока на кръв през периферните съдове, особено в областта на долните крайници (8).

Установява се връзка между захарния диабет и нарастващата тенденция за тромбоза в областта на атероматозните увреждания на съдовете. При захарния диабет е налице повишена тромبوцитна адхезия и агрегиране, както и нарушения на различни нива на коагулацията (фактори на кръвосъсирването и инхибитори на тъканен плазминогенов активатор), като това увеличава риска от тромбообразуване и съдови инциденти (9, 10).

Диабетната микроангиопатия се характеризира с нарушаване на структурата на капиллярната мембрана, отлагане на LDL-частици в съдовата стена и пролиферация на гладки мускулни клетки. Диабетната микроангиопатия в комбинация с невропатията допринасят за стесняване на артериолите и прекапиларите с увеличаване на притока на кръв през артериите (венозни шънтове), което допълнително нарушава изхранването и газообмена на периферните тъкани. Това води до повишаване на кръвообращението в кожата и увеличение на темпе-

ратурата на повърхността ѝ. Поради това, въпреки намаляването на чувствителността в резултат от невропатията, може да е налице усещане за топлина, парене на кожата на крайниците и болка през нощта. Наличието на диабетна ретинопатия и албуминурия често съпътства и развитието на **диабетно стъпало** (11). Съдовият ендотел при захарен диабет има по-малък капацитет за синтез на вазодилатори и произвежда повече вазоконстриктори и прокоагуланти. Тези особености при захарен диабет изострят съдовите нарушения. По-специално, съдовият ендотел при захарен диабет тип 2, както и при тип 1 има по-малка способност за синтез на NO, който намалява локалната вазоконстрикция (12). Циркулаторни нарушения, гължащи се на стесняване на съдовия лумен, увеличават склонността към тромбоза. Водеща роля в тромبوцитната активация при захарен диабет има освобождаването на микрочастици и прокоагуланти (13).

Медикаментозното лечение на хиперхолестеролемията може да доведе до редица нежелани реакции. Клофибратът ефективно намалява съдържанието на атерогенни липиди, но при пациенти със захарен диабет се наблюдава повишена смъртност от несърдечни заболявания. Освен това, лечението със статини при пациенти със захарен диабет тип 2 по-значително намалява съдържанието на антиатерогенния HDL-холестерол и повишава триглицеридите, отколкото при пациенти без захарен диабет (14). Освен ефектите върху липидите, лечението със статини води до усложнения като повишена активност на чернодробни трансaminaзи и повишена рабдомиолиза с повишени нива на креатинин фосфокиназа (СРК), което се проявява с мускулни болки и слабост (15). В патогенезата на тези заболявания основно значение има отлагането на сорбитол в периферните нерви с активирането на така наречения „присаген полиол“, който намалява интраневралния кръвен ток и води до хронична хипоксия с функционални и структурни промени в нервните стволлове.

В патогенезата участва и сегментната демиелинизация на нервните влакна с бавна скорост на невронна възбудимост. Полиневропатията обхваща смущения както на моторни и сетивни нервни влакна, така и на елементи на автономната нервна система. Проксималната диабетна невропатия е придружена от силна болка поради възпалителни лезии на нервите при пациенти с инсулино зависим захарен диабет тип 2 на средна възраст 50 години. Силната болка не винаги може да бъде овладяна от лечение със стероиди и цитостатична терапия.

Моторната невропатия е причина за мускулна слабост, атрофия и пареза. Сензорната невропатия води до отслабване на защитната чувствителност към болка, компресия и термично увреждане. Затова леки наранявания остават незабелязани. Пациентът не реагира на продължителна компресия, както и на обувки, които увреждат сериозно стъпалото. Автономната дисфункция е асоциирана със състояние, подобно на такова, индуцирано от симпатектомия с функционални разстройства на микроциркулацията. Всичко това значително увеличава риска от трофични язви и гангрена на крака (16).

Оклузивните съдови заболявания с нарушения на централната и периферната циркулация са почти константни съпътстват захарния диабет. Според Националната комисия на САЩ при пациенти със захарен диабет 5 пъти по често се среща гангрена на крайника (диабетно стъпало), като общите разходи за лечението им достигат 25 милиарда долара (17). В началните етапи на развитие на язвите обикновено пациентите не са склонни да се лекуват, като при по-голяма част промените напредват и неизбежно водят до ампутация на различни нива на крака – пръсти, стъпало, подбредрици и бедрени кости (18). При повече от половината от тези пациенти през следващите пет години се налага контралатерална ампутация на крайник. Наличието на добавена инфекция и гангрена е основната причина за ампутация. Септичните усложнения от своя страна са често причина за смърт след операцията (19). Така, при пациентите с диабетно стъпало смъртността в рамките на 5 години варира от 43% до 55%, и достига до 74% при тези, които са били подложени на ампутация. Сърдечно-съдовите заболявания в тези случаи са основната причина за смърт (20). Освен това, през следващите 10 месеца, смъртността при пациенти, подложени на високо ниво ампутация, е значително по-голяма, отколкото при щадяща ампутация (21).

Язвите на стъпалото са най-често срещан проблем при пациентите със захарен диабет тип 2. Диабетно стъпало се среща при 15% от 200 милиона пациенти с диабет по света. В западните страни повече от 60% от нетравматични ампутации на ниво под коляното или по-високо се извършва при пациенти със захарен диабет (22). Диабетиците имат висок риск от развитие на нови язви, от повтарящи се ампутации на същия крак след възстановяването (23). Повторна ампутация в рамките на 3 години се налага при приблизително половината от тях (24). Ре-ампутации на контралатералния крайник се извършват по-често, отколкото на

ипсилатералния (25). В САЩ през 2007 г. са регистрирани 17,5 милиона болни от захарен диабет, а общите разходи за лечението им са възлезли на 174 милиарда долара (26).

Некротичните процеси в долните крайници при пациенти със захарен диабет могат да бъдат ограничени до подкожната тъкан, да доведат до развитие на фасциит и дори до некроза на мускулна маса. В същото време може да има полимикробна инфекция, включително анаеробна (27). В такива случаи необходимостта от висока ампутация се среща в 7,3%, 20,9% и 53,2%, съответно (28). Високи ампутации могат да се наложат и при случаи след съхраняващи ампутация при възникнало възпаление на тъканите или остеомиелит (29). „Shoart“ ампутации са последната възможност да се избегне по-високо ниво на ампутация (30).

Реваскуларизацията (ангиопластика или периферен съдов байпас) позволява да се отложи ампутацията на диабетно стъпало, но в случаите, когато не е възможно извършването ѝ или тя е неефективна, индикациите за ампутация са много по-чести (31). В такива случаи ампутацията на високо ниво се оказва необходима при 13,4% от пациентите. 8,2% от случаите на ампутация са след периферна ангиопластика, 21,1% – след съдов байпас и 59,2% – при пациенти, на които не е извършвана реваскуларизация. В същото време рестеноза се наблюдава при 16,7% от пациентите, шънт тромбоза – при 6,4% и повторна поява на язви – при 12,6% от пациентите. В проучване на Faglia и сътр. (32) критична исхемия на контралатералния крайник настъпва при 39,9% от пациентите, като при 6,7% от тях се изисква висока ампутация. По време на четирите години на наблюдение 49,82% от тези пациенти са починали, най-вече поради коронарна болест на сърцето (32). Трябва да се отбележи, че по-ефективна е реваскуларизацията при не-диабетната съдовата оклузивна болест на долните крайници.

Най-често използваните методи за лечение на диабетното стъпало са хирургична обработка на язвените повърхности, ортопедични методи, хипербаротерапия, термография и други (33).

Плазмафереза

Имунните и метаболитните промени при захарния диабет правят разумно използването на афереза-терапия по време на всички етапи на болестта. Практически това е единственият начин да се коригират тези усложнения - премахване на вторични метаболитни разстройства.

Само плазмаферезата може да премахне редица вредни фактори като циркулиращи имунни комплекси, гликопротеини, липиди, пикочна киселина, ендотелини, антитела към инсулина и други (28). Плазмаферезата при захарен диабет намалява жаждата, полиурията, сърбежа, намалява нивото на гликемия и глюкозурия, подобрява реологията на кръвта и микроциркулацията и най-важното е, че повишава чувствителността на клетъчните рецептори към инсулин.

Многочислени проучвания показват благоприятни резултати от това лечение, ефективно повлияване върху възлехидратния и липидния метаболизъм и факторите на кръвосъсирването при пациенти със захарен диабет, особено с налична исхемична болест на сърцето (34). За разлика от медикаментозната терапия (алпростадил, пентоксифилин), чрез плазмаферезата се отстраняват и индукторите на клетъчната агрегация (фибронектин, фактор на фон Вилебранд, фибриноген, тромбоспондин) (35). Това подобрява чувствителността към лекарствата, включително и към хипогликемизиращите медикаменти. Лечението на незарастващи трофични язви при диабетно стъпало се оказва ефективно чрез метода на каскадна плазмафереза (REO - афереза) (36) и REO-адсорбция чрез преминаване на кръвната плазма през колони със специален афинитет – сефарозни, което води до значително намаляване на концентрацията на фибриноген, фибрин и други продукти от фибринолизата, и значително подобрява микроциркулацията при диабетно стъпало (37).

Курсът на плазмен обмен може да доведе до значително снижение на нивата на холестерол, триглицериди, фибриноген с намаляване на риска от възможни остри съдови усложнения от $41,17 \pm 7,17\%$ до $11,7 \pm 4,6\%$ (38). Потвърждение за това е и нашият собствен опит (39). Под надблюдение бяха 130 пациенти с оклузивни атеросклеротични заболявания на артериите на краката, причинени от разнообразни фактори и с различна степен на тежест. Курсът на афереза-терапия (4 сесии с прилагане на плазмена мембрана за обмен с лазерно излъчване на кръвта) се извърши при 34 пациента, на които по различни причини не е имало индикации или не е имало възможност да се осигури хирургична реваскуларизация на долните крайници. При 14 от пациентите с декомпенсация на кръвоносните съдове на долните крайници, при които извършването на реконструктивни операции се оказва невъзможно, се приложи афереза-терапията, като от тях ампутация не се наложи при 6 пациента (43,0%), малки ампутации трябваше да бъдат извършени при 4 пациента (28,5%), а също при 4

пациента (28,5%) се наложиха високи ампутации. В същото време при 96 подобни пациенти, подложени на обичайна терапия съхранението на крайниците беше възможно само при 22 (23,0%), малки ампутации се извършиха при 11 (11,5%), а при 63 пациента (65,5%) се наложи извършване на високо ниво ампутации на долните крайници (39).

В друго проучване бяха наблюдавани 19 пациента с диабетно стъпало с критична исхемия или некрози на пръстите, при които се извършиха курсове с плазмообмен (по 4-5 сесии), като в резултат от лечението се ликвидираха трофичните изменения, и най-вече некротичните процеси се ограничиха до „некростомия“ на нивото на демаркационната линия, без да се прибегва до инвалидизиращи високи ампутации на долните крайници. При появата на нови зони на исхемия и некроза беше повторен курсът на плазмообмяна и се постигна отново ограничение до същите малки обеми на отстраняване на некротичните зони.

Като илюстрация на гореизложеното са представени снимки на първично състояние на крака, където се наблюдават некрози и гноино възпаление, обхващащи различни зони на крака (Фиг. 1). След плазмен обмен с лазерно излъчване, микроциркулацията на кръвта се е подобрила, възпалените участъци са се успокоили и се е наложило хирургично да се отстранят само дисталните части на I^{-ви}, II^{-ри} и III^{-ти} пръст на десния крак с пълно излекуване (Фиг. 2).

Необходимо е да се подчертае също, че курсове плазмафереза значително стабилизират и общото състояние на пациентите – оказват благоприятен ефект върху артериалното налягане, сърдечната дейност, кръвоносните съдове и мозъка, дори водят до редуциране дозите на хипогликемизиращите средства.

Значителната честота на захарния диабет, тежестта на заболяването и множеството му усложнения повдигат въпроса за прилагане на комплексно лечение. Провеждането на афереза-терапия в по-началните етапи на развитие на захарния диабет може да предотврати поява на усложнения като диабетно стъпало. Простотата и безопасността на метода на плазмафереза позволява тя да се извършва с успех дори в амбулаторни условия (40).

В заключение, посочените в обзора данни показват важността на проблема за ефективно лечение на диабетното стъпало и перспективите за използване на методи за терапевтична афереза, главно плазмафереза, в комплексното третиране на тези най-тежки съдови увреждания при диабетниците.



Фигура 1.

Диабетно стъпало преди плазмафереза.

Figure 1.

Diabetic foot before plasmapheresis.

Фигура 2.

Диабетно стъпало след курс мембранна плазмафереза.

Figure 2.

After course of membrane plasmapheresis.



References

1. Xu GC, Luo Y, Li Q, Wu MF, Zhou ZJ. Standardization of Type 2 Diabetes Outpatient Expenditure with Bundled Payment Method in China. *Clin Med J (Engl)* 2016; 129 (8): 953-959.
2. Bondor CI, Veresiu IA, Florea B, Vinik EJ, Vinik AI, Gavan NA. Epidemiology of Diabetic Foot Ulcers and Amputations in Romania: Results of a Cross-Sectional Quality of Life Questionnaire Based Survey. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 5439521.
3. Hwang YC, Ahn HY, Yu SH, Park CY. Atherogenic Dyslipidaemic Profiles Associated with the Development of Type 2 Diabetes: a 3.1-year Longitudinal Study. *Diabet Med* 2014; 31 (1): 24-30.
4. Hamilton SJ, Watts GF. Atherogenic Dyslipidemia and Combination Pharmacotherapy in Diabetes: Recent Clinical Trials. *Rev Diabet Stud* 2013; 10 (2-3): 191-203.
5. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Baffero E, Garzaniti A, et al. Lipoprotein(a) and Homocysteine as Genetic Risk Factors for Vascular and Neuropathic Diabetic Foot in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine* 2012; 41 (1): 89-95.
6. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Jhara N, Suzuki A, et al. Risk of the Development of Type 2 Diabetes in Relation to Overall Obesity, Abdominal Obesity and the Clustering of Metabolic Abnormalities in Japanese Individuals: Does Metabolically Healthy Overweight Really Exist? The Niigata Wellness Study. *Diabet Med* 2015; 32 (5): 665-672.
7. Wang W, Zhang Y, Liao Y, Wu J, Zhou L, et al. Diabetic Foot Disease: Grading Inflammation by Apolipoprotein A-I, C-reactive Protein and Serum Amyloid A. *Clin Lab* 2014; 60 (12): 1951-1959.
8. Ikura K, Hanai K, Shiniyo T, Uchigata Y. HDL Cholesterol as a Predictor for the Incidence of Lower Extremity Amputation and Wound-Related Death in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Atherosclerosis* 2015; 239 (2): 465-569.
9. Barinova ME. Modulation of Platelet Tyrosine Phosphatases by Arachidonic Acid Metabolites in Diabetes Mellitus Complicated with Acute Pyogenic Inflammation. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2010; (2): 23-26. [Article in Russian].

10. Peled E, Melamed E, Poetal TB, Axelman E, Norman D, et al. Heparanase Procoagulant Activity as a Predictor of Wound Necrosis Following Diabetic Foot Amputation. *Thromb Res* 2016; 139: 148-153.
11. Tomita M, Labeya Y, Okisugi M, Katsuki T, Oikawa Y et al. Diabetic Microangiopathy Is an Independent Predictor of Incident Diabetic Foot Ulcer. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 5938540.
12. Sahara Y, Saito, Ishikawa T. Involvement of Nitric Oxide Production in the Impairment of Skin Blood Flow Response to Local Cooling in Diabetic db/db Mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 720 (1-3): 174-179.
13. Tsimmerman G, Roguin A, Bachar A, Melamed E, Brenner B, Aharon A. Involvement of Microparticles in Diabetic Vascular Complications. *Thromb Haemost* 2011; 106 (2): 310-321.
14. Bruckert E, Baccara-Dinet M, Aschwege E. Low HDL-Cholesterol is Common in European Type 2 Diabetic Patients Receiving Treatment for Dyslipidemia. *Diabet Med* 2007; 4 (3): 388-391.
15. Frank RE Jr. Statin Induced Myopathy. *J Insur Med* 2009; 41(2): 132-135.
16. Peter-Riesch B. The Diabetic Foot: The Never-Ending Challenge. *Endocr Dev* 2016; 31: 108-134.
17. Johnston BR, Ha AY, Brea B, Liu PY. The Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcers. *R J Med J* 2016; 99 (2): 24-27.
18. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Perler BA, Freschlag JA et al. Trends and Determinants of Costs Associated with the Inpatient Care of Diabetic Foot Ulcers. *J Vasc Surg* 2014; 60 (5): 1247-1254.
19. McEwen LN, Jlitale KR, Munson M, Herman WH, Wrobel JS. Foot Complications and Mortality Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J AM Podiatr Med Assoc* 2016; 106 (1): 7-14.
20. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality Rates and Diabetic Foot Ulcers: Is It Time to Communicate Mortality Risk to Patients with Diabetic Foot Ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98 (6): 489-493.
21. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB, Lavery LA. Mortality of First-Time Amputees in Diabetics: a 10-year Observation. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 126-131.
22. Dalla Paola L, Faglia E. Treatment of Diabetic Foot Ulcer: an Overview Strategies for Clinical Approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2 (4): 431-447.
23. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Reconstructive Vascular Surgery and the Extent of Tissue Damage due to Diabetic Foot Ulcers Relates to Risk of New Ulceration in Patients with PAD. *J Wound Care* 2015; 24 (12): 590, 592-597.
24. Kono Y, Muder RR. Identifying the Incidence of and Risk Factors for Reamputation among Patients Who Underwent Foot Amputation. *Ann Vasc Surg* 2012; 26 (8): 1120-1126.
25. Skoutas D, Papanas N, Georgiadis GS, Zervas V, Manes C, Maltezos E, et al. Risk Factors for Ipsilateral Reamputation in Patients with Diabetic Foot Lesions. *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 8 (2): 69-74.
26. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31 (3): 596-615.
27. Chen IW, Yang HM, Chiu CH, Yeh JT, Huang CH, Huang YY. Clinical Characteristics and Risk Factor Analysis for Lower-Extremity Amputations in Diabetic Patients with Foot Ulcer Complicated by Necrotizing Fasciitis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (44): e1957.
28. Aragon-Sanchez J, Quintana-Marrero Y, Lazaro-Matinez JL, Hernandez-Herrero MJ, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Cabrera-Galvan JJ. Necrotizing Soft-Tissue Infections in the Feet of Patients with Diabetes: Outcome of Surgical Treatment and Factors Associated with Limb Loss and Mortality. *Int J Low Extrem Wounds* 2009; 8 (3): 141-146.
29. Stone PA, Back MR, Armstrong PA, Flaherty SK, Keeling WB, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF. Midfoot Amputations Expand Limb Salvage Rates for Diabetic Foot Infections. *Ann Vasc Surg* 2005; 19 (6): 805-811.
30. Faglia E, Clerici G, Frykberg R, Caminiti M, Curci V, et al. Outcomes of Chopart Amputation in a Tertiary Referral Diabetic Foot Clinic: Data from a Consecutive Series of 83 Hospitalized Patients. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55 (2): 230-234.
31. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, R. Da Ros, C. Caravaggi, R. Assaloni, et al. Long-Term Outcomes after Angioplasty of Isolated, Below-the-Knee Arteries in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Eur J Endovasc Surg* 2009; 37 (3): 336-342.
32. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia: a Population-Based Cohort Study. *Diabetes care* 2009; 32 (5): 822-827.
33. Eggert JV, Worth ER, Van Gils CC. Cost and Mortality Data of a Regional Limb Salvage and Hyperbaric Medicine Program for Wagner Grade 3 or 4 Diabetic Foot Ulcers. *Undersea Hyperb Med* 2016; 43 (1): 1-8.
34. Weiss N. A Critical Review on the Use of Lipid Apheresis and Rheopheresis for Treatment of Peripheral Arterial Disease and the Diabetic Foot Syndrome. *Semin Dial* 2012; 25 (2): 220-227.
35. Kudritskii SY, Levin GYA. [Comparative Analysis of the Effect of Drug Therapy and Plasmapheresis on the Aggregation of Blood Cells in Patients with Diabetic Foot Syndrome] *Revista Ozonoterapia (Rus)* 2009; 3 (1): 202-205.
36. Blaha M, Rencova E, Blaha V, Maly R, Blazek M, Studnicka J, et al. The Importance of Rheological Parameters in Therapy of Microcirculatory Disorders. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 42 (1): 37-46.
37. Stucker M, Moll C, Rudolph T, Robak-Pawelczyk, Junger M, Schultz-Ehrenburg U, Altmeyer P. Fibrinogen Adsorption - a New Treatment Option for Venous Leg Ulcers. *Vasa* 2003; 32 (3): 173-177.
38. Khayutina TL, Balabolkin MI, Konovalov GA et al. [Ways Correction of Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes]. *Vestnik MEDSI (Rus)* 2009; (2): 38-43.
39. Voinov AV, Bedrov AY, Voinov VA. [Syndrome of „Diabetic Foot“]. *Vestnik Chirurgii* 2012; 171 (3): 106-109. [Article in Russian].
40. Voinov V.A. Therapeutic Apheresis. Constanta: Celebris, 2016. 400 p.

Address for correspondence:

Проф. Воинов, Валерий Александрович

Клиника пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени акад. И. П. Павлова; ул. Рентгена 12 198022, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: voinof@mail.ru

Prof. Voinov, Valerii Aleksandrovich

Clinic of Pulmonology I. P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 12, Roentgen Str. 198022, St. Petersburg, Russia E-mail: voinof@mail.ru

Репродуктивни нарушения и развитие на синдром на поликистозни яйчници при жени със захарен диабет тип 1

Илиева, Мария И., Орбецова, Мария М., Митков, Митко Д.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински Университет, Пловдив

Reproductive Disturbances and Development of Polycystic Ovary Syndrome in Women with Diabetes Mellitus Type 1

Ilieva, Maria I, Orbetzova, Maria M., Mitkov, Mitko D.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, "Sv. Georgy" University Hospital, Medical University, Plovdiv

Резюме

Репродуктивните нарушения при захарен диабет (ЗД) тип 1 са резултат от смущения на различни нива на оста хипоталамус-хипофиза-яйчник, които се дължат на комбинираните ефекти на инсулиновия дефицит и хипергликемията, разрушаващи физиологичната функция на различни метаболитни сигнали. Редица фактори могат да допринесат за поява на нарушения в яйчниковата функция при жени със ЗД тип 1. Инсулиновият дефицит може да доведе до понижени гонадотропни нива в резултат на снижена секреция на GnRH. Освен това, високите серумни нива на екзогенния инсулин могат да предизвикат свръхстимулация на рецепторите на инсулина и IGF-1 в яйчника, повишавайки секрецията на андрогени и подпомагайки развитието на синдром на поликистозни яйчници (PCOS). Не на последно място, хипергликемията би могла да въздейства върху яйчника директно или индиректно като индуцира инсулинова резистентност. В настоящия обзор е направен преглед на литературните данни относно характеристиката на репродуктивните нарушения при ЗД тип 1, включително тези, водещи до развитие на PCOS.

Ключови думи:

захарен диабет тип 1, репродуктивни нарушения, синдром на поликистозни яйчници, инсулинова терапия

Abstract

Reproductive disorders in Type 1 Diabetes Mellitus (DM) are a result of disturbances in various levels of the hypothalamus-pituitary-ovarian axis, due to the combined effects of insulin deficiency and hyperglycaemia that disrupt the physiological function of various metabolic signals. Several factors may be involved in altering ovarian function in women with Type 1 DM. Insulin deficiency may lead to lower gonadotrophin levels due to decreased GnRH secretion. In addition, higher serum exogenous insulin may lead to overstimulation of the insulin and IGF-1 receptors in the ovary, increasing androgen secretion and fostering the development of polycystic ovary syndrome (PCOS). Last but not least hyperglycaemia may affect the ovary, both directly and through inducing insulin resistance. This article provides an overview of the literature concerning the characterization of reproductive disorders in Type 1 DM, including those leading to the development of PCOS.

Key words:

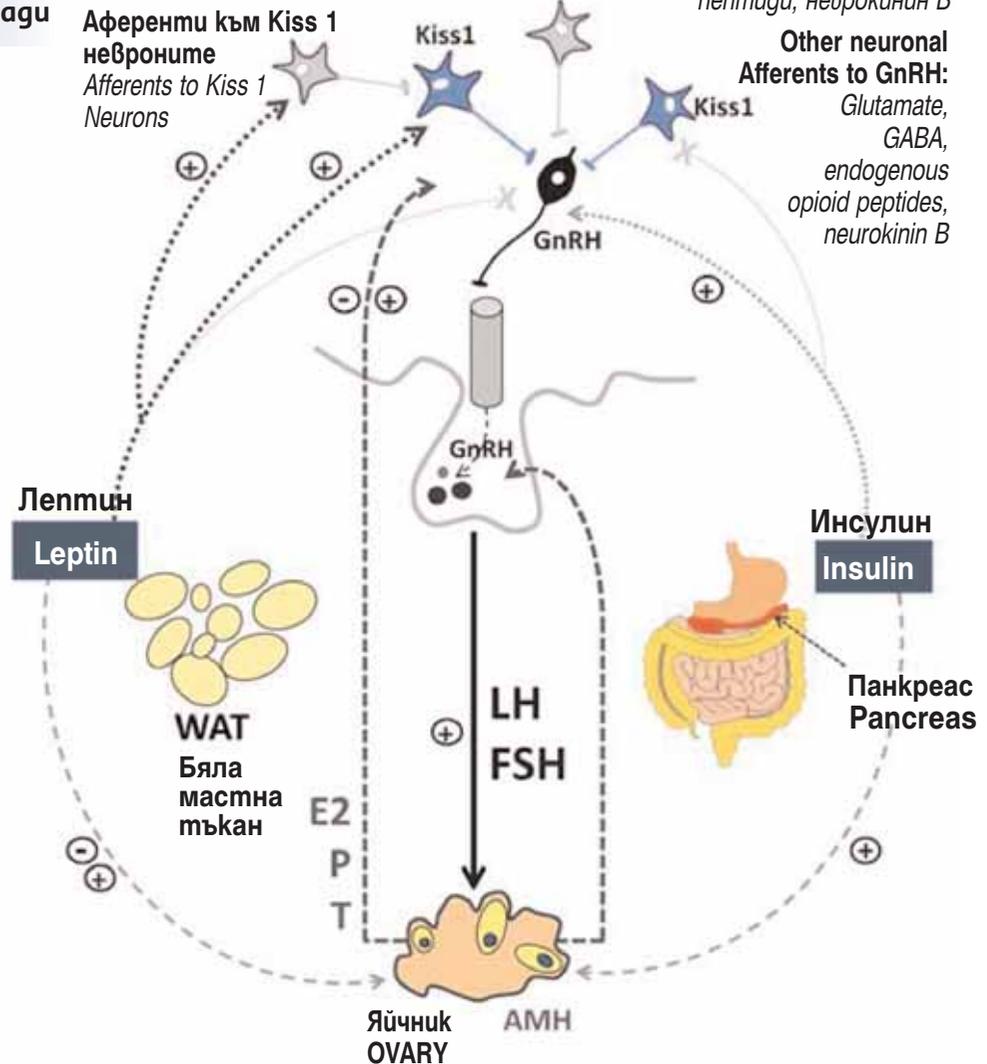
diabetes mellitus type 1, reproductive disturbances, polycystic ovary syndrome, insulin therapy

Въведение - невроендокринна регулация на оста хипоталамус-хипофиза-гонади

LH и FSH са основни регулатори на овариалното развитие и циклична функция от пуберта напред. От своя страна, пулсативната секреция на гонадотропините се определя от GnRH, чието освобождаване се стимулира от киспептините, произхождащи от отделни популации на Kiss1 невроните.

Овариалните стероиди, основно естрадиол (E2) и прогестерон (P), но също и тестостерон (T) и пептиди като инхибините, осигуряват обратна връзка с горните отдели на оста хипоталамус-хипофиза-гонади (ХХГ) и динамично регулират GnRH и/или гонадотропиновата секреция. Друг секреторен продукт на яйчника е Антимюлеровият хормон (AMH), който е надежден маркер за оценка на малките, растящи фоликули. От своя страна лептинът и инсулинът също участват в контрола на оста ХХГ. Много от ефектите на тези метаболитни фактори се опосредстват на централно (хипоталамично) ниво, където лептинът директно или индиректно изменя експресията на Kiss1/киспептина. Освен това са изказани предположения за наличие на Kiss1-независими действия на лептина върху GnRH невроните. От своя страна инсулинът може директно да регулира функцията на GnRH невроните. В допълнение, директните ефекти на инсулина и лептина върху яйчника може би допринасят за метаболитната регулация на женската гонадна функция (1). (Фиг. 1).

Други невронални аференти към GnRH:
глутамат, ГМАК, ендогенни опиоидни пептиди, неврокинин В



Other neuronal Afferents to GnRH:
Glutamate, GABA, endogenous opioid peptides, neurokinin B

Фигура 1. Невроендокринна регулация на яйчниковата функция.

Figure 1. Neuroendocrine regulation of the ovary function.

Невроендокринна регулация на оста хипоталамус-хипофиза-гонади и яйчниковата функция при захарен диабет тип 1

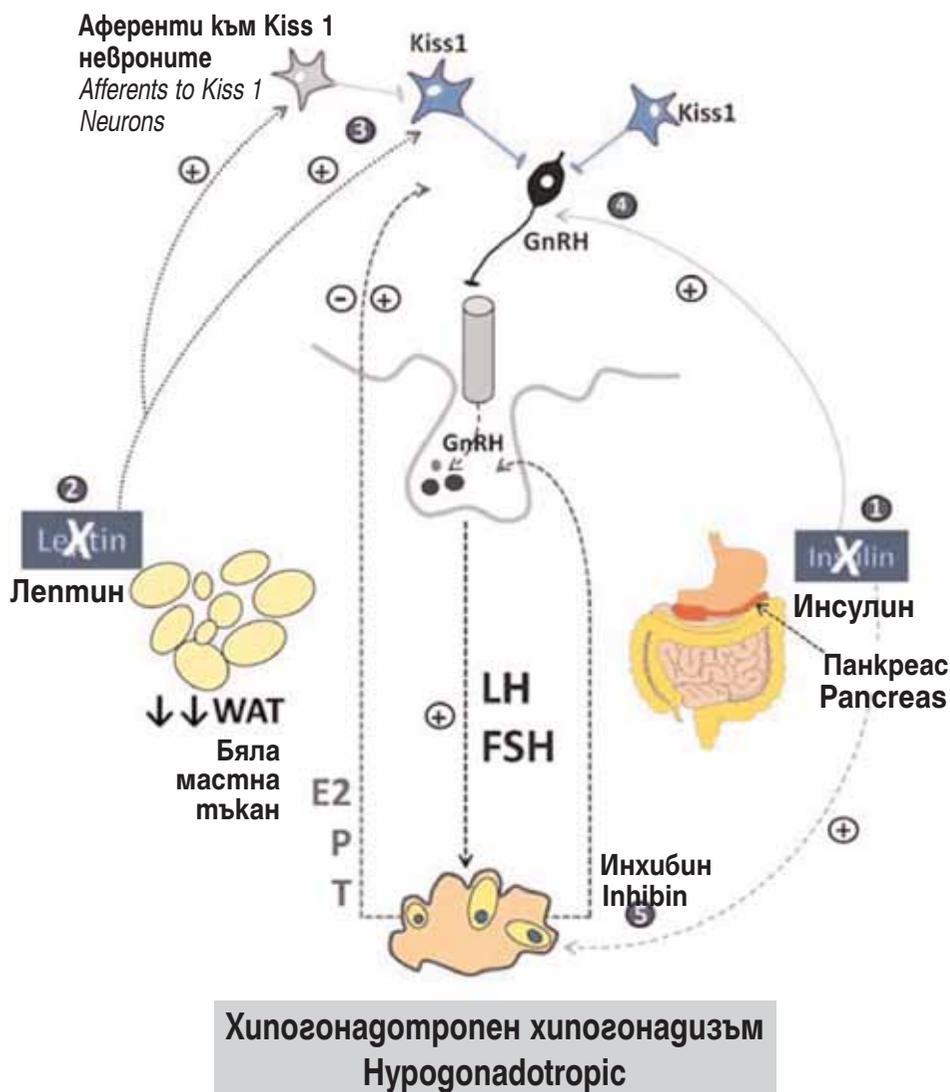
Хипоталамусът играе ключова роля в хормоналната регулация на женската полова система. Репродуктивните нарушения при захарен диабет (ЗД) тип 1 са резултат от смущения на различни нива на гонадотропната ос - хипоталамуса, хипофизата и яйчника (2). Тези смущения произхождат от комбинираните ефекти на инсулиновия дефицит и хипергликемията, които разрушават физиологичната функция на различ-

ни метаболитни сигнали, участващи в регулцията на репродуктивната система (3-5).

ЗД тип 1 се свързва със значително понижени инсулинови нива, което предизвиква състояние на катаболен/отрицателен енергиен баланс, водещ до средно- и дългосрочно намаляване на телесното тегло и състояние на хиполептинемия (6). Пониженият лептин потиска директно или индиректно хипоталамичния Kiss1/kissreptin, което от своя страна води до понижена GnRH/гонадотропна секреция (7). Още повече, липсата на директно действие на инсулина върху GnRH невроните може да допринесе за разрушаването на GnRH секрецията при ЗД тип 1 (7-9). Доказателство за това са проучвания от 80-те години, които намират, че жени със ЗД тип 1 с първична и вторична аменорея и незадоволителен метаболитен контрол се презентират с ниски нива на LH, FSH, естрадиол (10, 11), което се свързва с липса на остатъчна инсулинова секреция (12).

Безспорни са данните, че неконтролираният ЗД тип 1 (13) и други състояния на метаболитен стрес и на негативен енергиен баланс, като краткотрайно гладуване при гризачи и примати (14), могат да причини хипогонадизъм чрез потискане на хипоталамичната Kiss1/kissreptin експресия. Това подсказва, че Kiss1 невроните са чувствителни към промените в метаболитния статус. Горещо цитираните разработки на Castellano и сътр. сочат, че дефект на Kiss1 гена

Лошо контролиран ЗД тип 1 Poorly-Controlled T1D



Хипогонадотропен хипогонадизъм Hypogonadotropic

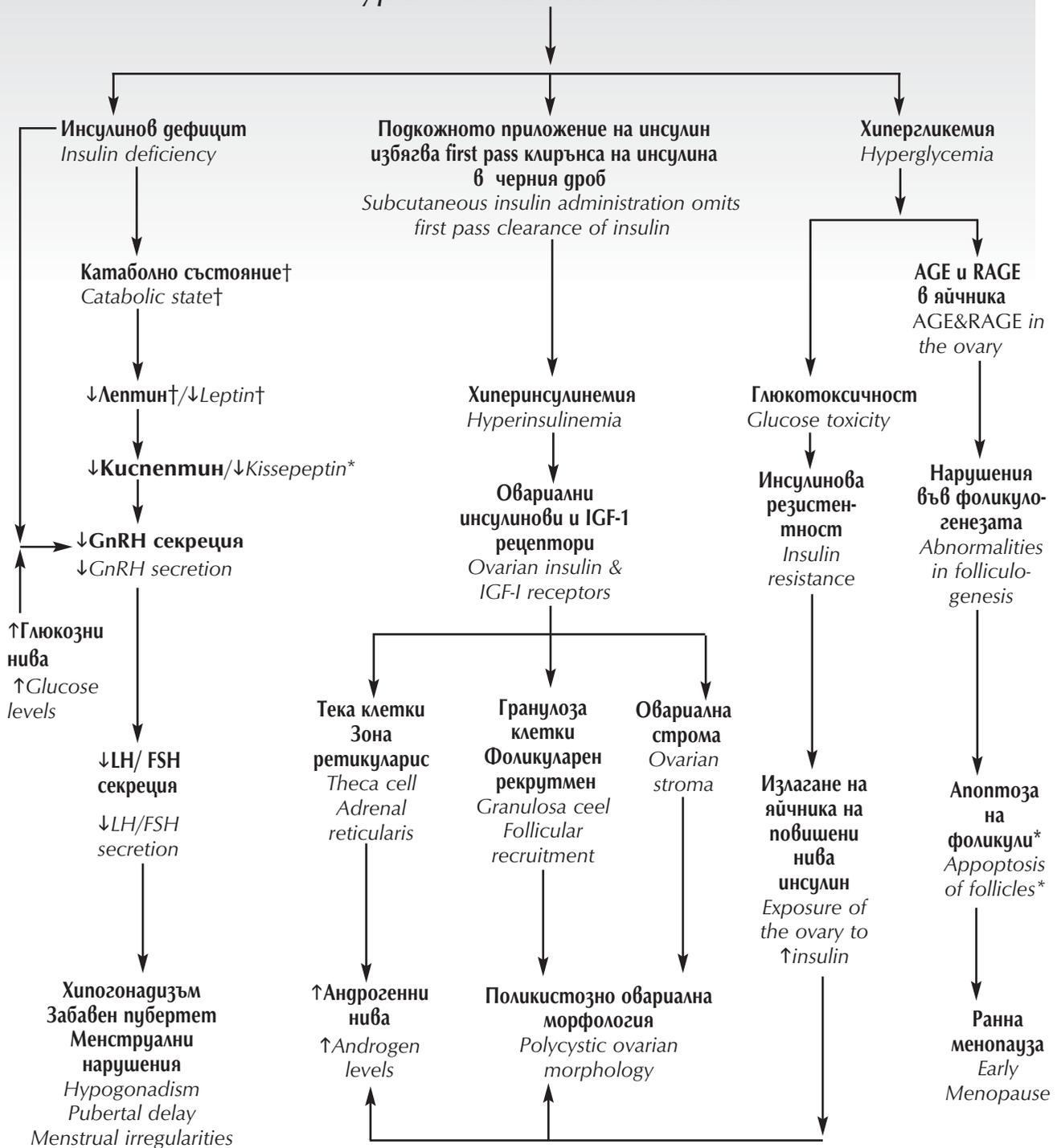
Фигура 2. Развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм при лошо контролиран ЗД тип 1.

Figure 2. Development of hypogonadotropic hypogonadism Poorly-Controlled T1D

в хипоталамуса е основен доприносящ фактор за развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм, който често се наблюдава при лошо контролиран ЗД тип 1 (13, 14). Проучвания при жени със ЗД тип 1 и аменорея сочат, че хипофизата отговаря нормално към екзогенен GnRH, което допълнително доказва, че хипогонадизъмът е вторичен на хипоталамичното нарушение (15). Липсата на директно трофично действие на инсулина на ниво яйчник може да участва в състоянието на хипогонадизъм, наблюдавано при експериментални животни и пациенти с неконтролиран ЗД тип 1 (1, 13) (Фиг. 2).

Захарен диабет тип 1

Type 1 Diabetes Mellitus



† При пациенти с кетоацидоза е наблюдаван лептинов дефицит вследствие тежък инсулинов дефицит;
*Данни при експериментални животни.

Фигура 3.

Овариална функция и пубертетно развитие при ЗД тип 1 (модификация по 2).

Преди въвеждането на инсулиноterapia при пациентите със ЗД тип 1 се наблюдават тежък хипогонадизъм и нисък фертилитет. С подобряването на терапията, репродуктивните нарушения претърпяват значителни промени. Благодарение на възможността за лечение с инсулин фертилитетът и менструалните нарушения при жени със ЗД тип 1 се подобряват, но персистират случаите на първична или вторична аменорея и забавяне на пубертетното развитие (16). Някои автори съобщават за понижена LH пулсатилност, понижена амплитуда и по-широки пулсове при жени със ЗД тип 1 и аменорея, в сравнение с тези с нормален менструален цикъл (15, 17).

На Фигура 3 са представени схематично процесите на индукция на нарушения в овариалната функция и пубертетното развитие от инсулинопенията и хипергликемията при ЗД тип 1. Наблюдаваните основни репродуктивни нарушения при жени със ЗД тип 1, могат да се обобщят, както следва (18):

1. Скъсен репродуктивен период – по-късно менархе и по-ранна менопауза;
2. Хипоталамична ановулация/аменорея;
3. Менструални нарушения (олигоменорея/аменорея, полименорея);
4. Автоимунни нарушения – повишена честота на овариални антители в сравнение със здрави контроли;
5. PCOS фенотип – хиперандрогенизъм и ановулация в хода на лечение с инсулин.

Хиперинсулинемията и хипергликемията като отключващи фактори за развитие на PCOS при жени със захарен диабет тип 1

Още през 1921 г. Archard и Thiers (19) описват асоциация между нарушението в метаболизма на въглехидратите и хиперандрогенизма, наречено „диабет на брадатите жени (diabete des femmes a barbe)“ (19). Оттогава са проведени редица проучвания, доказващи връзката между PCOS, хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и ЗД тип 2. Предмет на засилен научен интерес представлява връзката между ЗД тип 1 и PCOS.

При физиологични условия, когато панкреасът секретира инсулин в порталната циркулация, черният дроб е органът изложен на най-високи инсулинови концентрации и елиминира значителна част от секретирания инсулин (20). При пациентите със ЗД тип 1 подкожно приложеният инсулин се поема от системната циркулация, пропускайки first pass ефекта на черния

дроб (21-23) и излагайки периферните тъкани на надфизиологични дози инсулин (21, 22).

Към настоящия момент основната част от пациентите със ЗД тип 1 са подложени на интензифицирана инсулиноterapia за постигане на стриктен метаболитен контрол, с цел предпазване от развитие на дългосрочни усложнения поради продължителната хипергликемия. Това обикновено изисква прилагането на супрафизиологични дози инсулин по нефизиологичен субкутанен път. Ето защо, количеството подкожен инсулин, необходимо за достигане на онази концентрация в порталната система, която е достатъчна да потисне ендогенната глюкозна продукция от черния дроб, има за резултат повишени инсулинови нива в системната циркулация. Последните водят до повишено излагане на яйчника на действието на инсулина (24), потенциално благоприятстващо андрогенната синтеза там (25).

Значението на инсулиновото действие върху репродуктивната функция у хора се подчертава от експресията на инсулиновия рецептор в повечето тъкани, като хипоталамус, хипофиза, матка, яйчници. Инсулинът се свързва не само с инсулиновия рецептор, но и с рецептора за IGF-1 в яйчника, включително тека, гранулоза и стромалните клетки, действайки основно по тирозин-киназния сигнален път (26, 27). Инсулинът стимулира секрецията на андрогени в тека-клетките и повишава активността на някои стероидогенни ензими – 3 HSD, 17-hydroxylase/17,20 liase (26-28). Този отговор е особено подчертан, когато клетките са изложени едновременно на действието на LH и инсулин, което показва, че последният може да действа като ко-гонадотропин (26). Чрез инсулиновите рецептори в гранулоза клетките, инсулинът стимулира фоликуларното развитие и овариалната стероидогенеза (27, 29). Потенцирана е FSH-стимулираната стероидна секреция поради повишени естрогенови нива в гранулоза клетките в резултат на едновременното действие на инсулина и FSH. Освен това, гонадотропният ефект на инсулина върху фоликулогенезата спомага за набирането и развитието на пре-овулаторни фоликули (27), потиска апоптозата и атрезията на фоликули и допринася за пълното им развитие, овариалния растеж и евентуалната формация на кистите (27, 30).

Повишените кръвно-захарни нива предизвикват периферна инсулинова резистентност (31), процес, известен като глюкотоксичност (32). Констелацията от хиперинсулинемия и инсулинова резистентност, както е наблюдавано при момичета със ЗД тип 1, води до развитие на

поликистозни яйчници много по-често отколкото всяко едно от тези състояния самостоятелно (33). Хипергликемията може също да повлияе неблагоприятно яйчниковата функция чрез продуктите на напреднало гликиране (AGE) и рецепторите им (RAGE) (Фиг. 3). Тези рецептори се установяват в гранулоза и тека клетките и при здрави жени (34).

Клинични данни за развитие на PCOS при жени със захарен диабет тип 1

Различни клинични проучвания в Испания, Чили, Италия и Япония установяват широко разпространение на PCOS, поликистозно-овариална (PCO) морфология и хиперандрогения при жени със захарен ЗД тип 1.

Така, Escobar-Morreale и сътр. (35) откриват разпространение на PCOS, дефиниран според критериите на NIH (National Institute of Health) (36), в 18,8% при жени със ЗД тип 1 от Кавказата раса в Магрид, Испания. Този дял на засегнатите диабетички е значително по-висок от намерения в контролната група от 154 жени без ЗД – 6,5% (35). При прилагане на Ротердамските критерии за PCOS (37), които включват и овариална поликистозна морфология, Codner и сътр.

следователи, обаче, съобщават за много по-нисък процент на разпространение на PCOS според Ротердамските критерии (7,4%), макар че пациентките в проучването им са с дори по-високи нива на андрогени спрямо тези от Испания и Чили (39). Накрая, прилагайки критериите на AES (Дружество за Андрогенен Екссес), които изискват наличие на хиперандрогенизъм (40), разпространението на PCOS при чилийските пациентки със ЗД тип 1 би било 31% (28) (Табл. 1).

Впоследствие при жени със ЗД тип 1 клиничен хиперандрогенизъм е установен в около 40% в Испания и Чили поотделно (35, 36) и в около 25% в Италия (40).

Хирзутизмът е маркер за андрогенен екссес или действие в пилосебацейната единица и се счита за клиничен белег на хиперандрогенизма, дори при липса на менструални нарушения и/или повишени нива на андрогени. Escobar-Morreale и сътр. (35) установяват 30,6% разпространение на хирзутизма (скор над 8 според скалата на Ferriman-Gallwey) при жени със ЗД тип 1 като обхващат окосмени пациентки със съпътстващ PCOS и такива без менструални нарушения. Този процент е значително по-висок ($P < 0,0001$) от намерения 7,1% при жени без ЗД в Магрид (41). В подобно проучване на Codner и

Таблица 1.

Процент жени със ЗД тип 1, показващи белези на хиперандрогенизъм, PCOS или поликистозно-овариална морфология.

Клинични признаци	Проучване на Escobar-Morreale и сътр. Испания, 2000	Проучване на Codner и сътр. Чили, 2006
Хирзутизъм	30,6	28,6
Клиничен хиперандрогенизъм	38,8	38,1
Биохимичен хиперандрогенизъм	19,1	23,8
Менструални нарушения	25,9	19,0
Поликистозно-овариална морфология (PCO)	-	54,8
PCOS според NIH критерии	18,8	11,9
PCOS според Rotterdam критерии	-	40,5
PCOS според AES критерии	-	31,0

установяват повишена честота на заболяването - в 40,5%, от изследваните жени със ЗД тип 1, като особено разпространена е комбинацията от хиперандрогенизъм и PCOS (38). Ако в проучването бяха приложени критериите на NIH (36), честотата би била 11,9%. Италиански из-

сърт. (28) стойностите са съответно 28,6% при жени със ЗД тип 1 в сравнени с 0,0% при здрави контроли. Точкуването по скалата на Ferriman-Gallwey е по-високо при пациентките със ЗД тип 1 спрямо контролите – съответно 0-14 т. и 0-5 т. Резултатите на испанските изсле-

дователи Escobar-Morreale и сътр. сочат, че общият серумен тестостерон и андростендион и нивата на свободен тестостерон са по-високи при жените със ЗД тип 1 и PCOS, спрямо тези при здрави контроли и при жени със ЗД тип 1, но без хиперандрогенизъм. Сред групите не се установяват различия в серумените нива на SHBG, DHEAS, 17-ОНР, LH, FSH, E2 (35). Codner и сътр. регистрират по-високи нива на тестостерон, андростендион и 17ОН прогестерон при диабетички, но подобни стойности за SHBG, FSH, DHEAS, LH, FSH/LH, E2 (42).

Ехографският образ на поликистозни яйчници, известен като поликистозна овариална морфология, се наблюдава често при жени с PCOS и се обяснява от ефектите на инсулина върху фоликулогенезата. Налице са повишен обем на яйчника и брой фоликули, които водят до поликистозни яйчници при около половината от пациентките със ЗД тип 1 (54,8%) спрямо само 13,2% при съответни по възраст здрави контроли (38). Arina Moyoshi и сътр. установяват PCO морфология при 52,4% от изследваните жени със ЗД тип 1 в Япония (43).

Клинични, лабораторни и патофизиологични характеристики на PCOS при захарен диабет тип 1 и на PCOS със самостоятелна изява.

Жените със ЗД тип 1 и PCOS се презентират с фенотипни и хормонални различия спрямо тези със самостоятелна изява на PCOS – съпоставката е обобщена в Таблица 2.

Хирзутизмът е обкновено умерено изразен при жените със ЗД тип 1, което обяснява защо този признак често остава незабелязан от лекуващите специалисти. Биохимичната хиперандрогения и ултразвуковият образ на поликистозни яйчници могат да останат недиагностицирани, ако се извърши само клинична оценка на хирзутизма (38). Жените със ЗД тип 1 и PCOS се презентират с по-лек хиперандрогенизъм, отколкото тези с PCOS, но без ЗД като класическият PCOS-фенотип, протичащ с олигоменорея/аменорея, хиперандрогения и PCO морфология е по-рядко срещан при първата група (30% спрямо 90%) (42).

Хормоналният профил при жени със ЗД тип 1 и PCOS е различен от този при хиперандрогеничните недиабетички (41). Нивата на серумен тестостерон са сходно повишени и при двете групи, но тези на свободните андрогени са по-ниски при първата, което се обяснява от нор-

малните нива на SHBG. Понижение на SHBG – характерен белег за жените с PCOS без ЗД, не се установява при ЗД тип 1 и PCOS. Нормалните нива на протеина в този случай може би са свързани с инсулиновата концентрация в порталната вена, което е основен регулатор на SHBG (44). Така, подкожно внесеният в системната циркулация инсулин може да не доведе до повишение на нивата му в порталната система, дори да са приложени дози по-високи от физиологичните. Нормалните нива на SHBG при жените с PCOS и ЗД тип 1 повишават свързването на половите стероиди към протеина и обясняват защо нивата на свободните андрогени не са увеличени (44) и хирзутизмът при тях е по-лек, отколкото при жените само с PCOS без захарен диабет. Нещо повече, нормалните нива на SHBG при жените със ЗД тип 1 е причина най-чувствителен серумен маркер за хиперандрогенизъм при тях да е общият тестостерон, а не свободните му фракции или FAI, както е при недиабетички с PCOS (45).

Андрогенният ексцес при жените със ЗД тип 1 е основно от овариален произход, тъй като отговорите на агреналните андрогенни прекурсори към АСТН-стимулационните тестове са подобни на тези при здрави жени (45). Овариалната генеза на хиперандрогенията се подкрепя и от повишения отговор на 17-ОН прогестерона към GnRH агонисти, установен при значителна част от погроставащи девойки със ЗД тип 1 (46). По подобен начин, нивата на LH и FSH са нормални при жени със ЗД тип 1 и PCOS, което предполага, че хипоталамо-хипофизарната ос не играе водеща роля в патофизиологичните механизми за индукция на андрогенен ексцес.

Завишените нива на АМН са типичен белег за пациентки с PCOS без захарен диабет. Независимо от повишения брой фоликули с размери 2-9 мм, АМН е нормален при жени с PCOS и ЗД тип 1. Обяснението на тази находка е, че повишеният фоликуларен брой се дължи най-вече на фоликули с размери над 5 мм, които произвеждат ограничено количество АМН (42). Тези данни показват, че не всички хиперандрогенни състояния при жените се представят с едни и същи отклонения в развитието на фоликулите и че някои характерни белези могат да се наблюдават изключително и само при PCOS като самостоятелно заболяване.

Натрупани са достатъчно данни, че конвенционалното интензифицирано инсулинолечение (3 и повече инсулинови апликации) при жени със ЗД тип 1 се свързва с развитие на PCOS. Codner и сътр. (38) съобщават, че 75% от жените със ЗД тип 1 на интензифицирани инсулинови

Таблица 2.

Сравнение на клинични, лабораторни и патофизиологични характеристики между жени със ЗД тип 1 и PCOS и жени с PCOS без ЗД тип 1.

Характеристики	ЗД тип 1 + PCOS	PCOS
Детство	↑ АМН/ адренални андрогени	↑ АМН/ адренални андрогени
Преждевременно пубархе	Не се съобщава	Асоциирано
Пубертет	Нормален или леко забавен	Нормален или ранен
Начало на хиперандрогенизъм	Късно	Около менархе
Начало на повишаване на телесното тегло или на мастната тъкан	През пубертет/юношество	През детството
Източник на хиперинсулинемия	Системна циркулация	Панкреас / портална вена
Инсулинова резистентност	Вторична на глютоксичност	Първична /свързана с обезитет
Тъкани, изложени на повишени инсулинови концентрации	Мускули, мастна тъкан	Черен гроб
Степен на хирзутизъм	Лек	По-тежък
Преобладаващ фенотип	Хиперандрогенизъм – клиничен или биохимичен	Олигоменорея + Хиперандрогенизъм + PCO
Общ тестостерон / Андростендион	↑	↑
Свободен тестостерон	Нормален или ↑	↑↑↑
SHBG	Нормален или ↑	↓
ЛН	Нормален	↑
Антимюлеров хормон	Нормален	↑
Ановулация	?	Да
PCO при УЗД	Да	Да

схеми или развиват PCOS, или показват асимптоматична поликистозна морфология при УЗД на яйчници, в сравнение със само 33% от пациентките, прилагащи по-консервативна терапия от двукратни инсулинови апликации (38). При цитираните по-горе проучвания в Испания и Чили не се откриват разлики по отношение на средна дневна доза инсулин, давност на ЗД тип 1 и степен на метаболитен контрол между не-хиперандрогенните диабетички и тези с PCOS (35, 38) или с изолирана поликистозна овариална морфология (38).

В заключение, при жените със захарен диабет тип 1 са налице комплексни нарушения в ре-

гулацията и функцията на яйчниците, дължащи се от една страна на инсулинопеничното състояние и тежестта на хиперглицемията с резултат хипогонадотропен хипогонадизъм, а от друга – на провежданото дългогодишно инсулиново лечение, което може да отключи хиперандрогенно състояние със специфичен PCOS-фенотип. Тези нарушения трябва да се имат пред вид при изграждане на терапевтичните стратегии и проследяване по отношение както на захарния диабет, така и на репродуктивните процеси в различни периоди на живота на засегнатите жени с оглед подобряване качеството им на живот и фертилността.

1. **Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M.** Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Human Reproduction Update* 2012; 18, 5: 568-585.
2. **Codner E, Cassorla F.** Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009; 71: 12-21.
3. **Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, et al.** Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 127-132.
4. **Hill JW, Elmquist JK, Elias CF.** Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E827-E832.
5. **Roa J, Tena-Sempere M.** Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 519-528.
6. **Kolarov G, Orbetzova M.** Polycystic ovary syndrome. *Edition House „Viara“*; Sofia 2004, ISBN 954-9409-01-5; pp. 232. (**Коларов Г. Орбецова М.** Поликистозен овариален синдром. Издател ИК „Вяра“; София, 2004, ISBN 954-9409-01-5; 232 стр.) (In Bulgarian).
7. **Nyagolova P, Mitkov M, Orbetzova M.** Kisspeptin - from an antimetastatic factor to a regulator of hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Nauka Endocrinologia* 2014; 1: 15-18. (**Няголова П, Митков М, Орбецова М.** Киспептин - от антиметастатичен фактор до регулатор на хипоталамо-хипофизо-гонадна ос. *Наука Ендокринология* 2014; 1: 15-18) (In Bulgarian).
8. **Nyagolova P, Mitkov M, Orbetzova M.** Energy balance and neuroendocrine control of the reproduction. *Endocrinologia* 2014; 2: 75-80. (**Няголова П, Митков М, Орбецова М.** Енергиен баланс и невроендокринен контрол на репродукцията. *Ендокринология* 2014; 2: 75-80) (In Bulgarian).
9. **Donato J Jr, Cravo RM, Frazao R, Elias CF.** Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; 93(1): 9-18.
10. **Djursing H, Nyholm HC, Hagen C, Carstensen L, Pedersen LM.** Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 876-882.
11. **Djursing H, Hagen C, Nyholm HC, Carstensen L, Andersen AN.** Gonadotropin responses to gonadotropin-releasing hormone and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide in women with amenorrhea and insulin-treated diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1016-1021.
12. **Prelevic GM, Wurzbarger MI, Peric LA.** The effect of residual beta cell activity on menstruation and the reproductive hormone profile of insulin-dependent diabetics. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 207-213.
13. **Castellano JM, Navarro VM, Roa J, Pineda R, Sanchez-Garrido MA, Garcia-Galiano D, et al.** Alterations in hypothalamic KiSS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *Endocrinology* 2009; 150: 784-794.
14. **Castellano JM, Bentsen AH, Romero M, Pineda R, Ruiz-Pino F, Garcia-Galiano D, et al.** Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010b; 299: E54-E61.
15. **South SA, Asplin CM, Carlsen EC, Booth RA Jr, Weltman JY, Johnson ML, et al.** Alterations in luteinizing hormone secretory activity in women with insulin-dependent diabetes mellitus and secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1048-1053.
16. **Gilbert JA, Dunlop DM.** Diabetic fertility, maternal mortality, and foetal loss rate. *Br Med J* 1949; 1: 48-51.
17. **Djursing H, Andersen AN, Hagen C, Petersen K.** Gonadotropin secretion before and during acute and chronic dopamine-receptor blockade in insulin-dependent diabetic patients with amenorrhea. *Fertil Steril* 1985a; 44: 49-55.
18. **Orbetzova M.** Reproductive disorders in females with diabetes mellitus. *3rd EASD Postgraduate Course on Clinical Diabetes and its Complications*, March 2015 - Sofia, Bulgaria
19. **Achard C, Thiers J.** Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86: 51-643.
20. **Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, et al.** Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 435-441.
21. **Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, Westland RE, Hall LD, Clemens AH, Service FJ.** Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med* 1980; 303: 1313-1318.
22. **Shishko PI, Kovalev PA, Goncharov VG, Zajarny IU.** Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes* 1992; 41: 1042-1049.
23. **Bolli GB.** Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S317-S332.
24. **Halldin MU, Hagenas L, Tuvemo T, Gustafsson J.** Profound changes in the GH-IGF-I system in adolescent girls with IDDM: can IGFBP1 be used to reflect overall glucose regulation? *Pediatr Diabetes* 2000; 1:121-130.
25. **Cara JF, Rosenfield RL.** Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-739.
26. **Poretsky L, Kalin MF.** The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8:132-141.
27. **Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC.** The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535-582.
28. **Codner E, Escobar-Morreale HF.** Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1209-1216.
29. **Sirotkin AV.** Growth factors controlling ovarian functions. *J Cell Physiol* 2011; 226: 2222-2225.
30. **Kezele PR, Nilsson EE, Skinner MK.** Insulin but not insulin-like growth factor-1 promotes the primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192: 37-43.
31. **Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV.** Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-219.
32. **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.** Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-630.
33. **Poretsky L, Clemons J, Bogovich K.** Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism* 1992; 41: 903-910.
34. **Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, et al.** Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol* 2007b; 127: 581-589.

35. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, Garcia-Robles R. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-4187.
36. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific 1992; 377-384.
37. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
38. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, Iniguez G, Cassorla F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2250-2256.
39. Bizzarri C, Benevento D, Rava L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type 1 diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril* 2011; 96: 1497-1502 e1491.
40. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-4245.
41. Asuncion M, Calvo RM, San Milla'n JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434 -2438.
42. Codner E, Iniguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al. Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4742-4746.
43. Miyoshi A, Nagai S, Takeda M, Kondo T, Nomoto H, Kameda H, et al. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in Japanese women with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2013; 4(3): 326-329.
44. Yki-Jarvinen H, Makimattila S, Utriainen T, Rutanen EM. Portal insulin concentrations rather than insulin sensitivity regulate serum sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor binding protein 1 in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3227-3232.
45. Roldan B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, de La Calle H, Alonso M, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1297-1299.
46. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3939-3945.

Address for correspondence:

Д-р Мария Илиева

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, ул. „Васил Априлов“ 15А, 4000 - Пловдив, България
e-mail: mimilieva@yahoo.com

Dr. Maria Ilieva, MD

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, 15A, Vassil Aprilov Str. 4000 - Plovdiv, Bulgaria
e-mail: mimilieva@yahoo.com

Роля на α -липоевата киселина в лечението на сърдечно-съдова автономна дисфункция при захарен диабет тип 2

Димова, Румяна Б., Танкова, Цветалина Ив., Чакърова, Невена Я., Грозева, Грета Г., Даковска, Лилия Н.

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

Адрес за кореспонденция:

Д-р Румяна Димова

Клиника по Диабетология,

Клиничен Център по Ендокринология

Ул. Здраве № 2, София 1431, България

e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

Резюме

Цел: Целта на настоящото изследване е да се оцени терапевтичният ефект на α -липоевата киселина върху сърдечно-съдовата автономна функция при захарен диабет тип 2.

Материал и методи: Общо 94 лица – 48 жени и 46 мъже със захарен диабет тип 2, на средна възраст $49,4 \pm 14,1$ г., със среден ИТМ $27,5 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$, са включени в крос-секционно проучване. Участниците са разделени в 2 групи според прилагането на терапия с α -липоева киселина. Измерени са антропометричните показатели – ръст и тегло и е изчислен ИТМ. При всички участници е изследван HbA_{1c} (Roche Diagnostics). Автономната функция е оценена с ANS-3,0 метод, използващ стандартните автономни тестове – дълбоко дишане, проба на Валсалва и изправяне от седнала позиция.

Резултати: Установи се по-ниска честота на изявената сърдечно-съдова автономна дисфункция при лицата, приемали α -липоева киселина – 43% спрямо 63%, както и на клиничен и субклиничен ортостатизъм. Процентът на отделните патологични клинични тестове, както и броят абнормални автономни проби при едно лице е по-нисък при прилагане на медикамента. Честотните показатели демонстрират потиснат симпатиков и парасимпатиков тонус в покой и в хода на клиничните тестове при липса на лечение с α -липоева киселина.

Заключение: Резултатите от настоящото проучване потвърждават дългосрочния благоприятен ефект на α -липоева киселина върху сърдечно-съдовата автономна функция при лица със захарен диабет тип 2, независимо от възрастта, давността на заболяването и наличието на затлъстяване.

Ключови думи: сърдечно-съдова автономна функция, α -липоева киселина, захарен диабет тип 2

Въведение

Сърдечно-съдовата автономна дисфункция е клинично най-важната и най-изучавана форма на диабетна автономна невропатия, тъй като редица големи проучвания – UKPDS (1), ADVANCED (2), VADT (3), ACCORD (4) и DIAD (5) я определят като независим рисков фактор за смъртност при пациентите със захарен диабет. Наличието

на сърдечно-съдова автономна дисфункция значително намалява очакваната продължителност на живота, увеличава броя на приеманите медикаменти и хоспитализациите (6).

Смята се, че като единствен патогенетичен агент, към настоящия момент α -липоевата киселина е най-мощното средство за лечение на диабетна невропатия (7). Голям брой рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проуч-

вания докладват благоприятния невропротективен и неврорегенераторен ефект на α -липоевата киселина върху соматичните нервни влакна (8-14). Мета-анализ потвърждава благоприятния ефект на α -липоевата киселина по отношение на невропатната симптоматика и невроналния дефицит при лица със захарен диабет и симптоматична невропатия (15). В проучването DEKAN е оценена ефективността и безопасността от приложението на α -липоева киселина по отношение на сърдечно-съдовата автономна невропатия при захарен диабет тип 2. При спектрален анализ се установява повишаване на общата автономна активност в нискочестотния диапазон, което показва благоприятен ефект на α -липоевата киселина върху сърдечно-съдovия автономен тонус (16). Танкова и сътр. също докладват подобряване, както на сензорната, така и на сърдечно-съдовата автономна функция при приложение на α -липоева киселина (17-20). Общ недостатък на наличните в литературата изследвания е тяхната краткосрочност варираща от 3 седмици (8) до 2 години (10) и липсата на доказателства за дългосрочните ползи от приложението на медикамента.

Целта на настоящото изследване е да се оцени терапевтичния ефект върху сърдечно-съдovия автономен тонус от системното приложение на α -липоева киселина при лица със захарен диабет тип 2 с различна давност на заболяването и доказана диабетна периферна полиневропатия.

Материал

В настоящото крос-секционно изследване участват общо 94 лица – 48 жени и 46 мъже със захарен диабет тип 2, на средна възраст $49,4 \pm 14,1$ г., със среден ИТМ $27,5 \pm 7,6$ кг/м², разделени в две групи според прилагането на терапия с α -липоева киселина. Системният прием на медикамента е дефиниран като непрекъснат перорален прием на 600 мг алфа-липоева киселина дневно през последните пет години, препоръчан по повод клинично изявена диабетна соматична полиневропатия. Основните характеристики на групите са представени в Таблица 1.

Участниците са набрани в хода на хоспитализацията им в Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София.

В изследването не участват лица с доказан захарен диабет тип 1 или с възможна наличие на друга форма на заболяването, с ритъмни нарушения или приемащи антиаритмични медикамен-

ти, с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор, с данни за преживян сърдечно-съдов инцидент – миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, с изявен хипотиреоидизъм.

Всички участници в изследването са погнали информирани съгласие и са запознати с целите, методите и рисковете при вземане на участие в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика, като проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет, София.

Методи

Всички участници са интервюирани относно давността на захарния диабет, наличие на друга форма на заболяването, ритъмни нарушения или прием на антиаритмични медикаменти, имплантиран постоянен електрокардиостимулатор, исхемична болест на сърцето и преживян съдов инцидент и изявен хипотиреоидизъм.

Измерени са антропометричните показатели – ръст и тегло и е изчислен ИТМ. При всички участници е изследван HbA_{1c} (NGSP сертифициран) (Roche Diagnostics).

За оценка на автономната функция е приложен ANS-3,0 метод (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA) – мониторингова система за неинвазивен, едновременен и независим анализ на симпатиковата и парасимпатиковата активност, използващ стандартните автономни тестове – дълбоко дишане, проба на Валсалва и изпращане от седнала позиция. ANS-3,0 методът изчислява автономната активност посредством спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота и респираторната активност (21, 22) в нискочестотния диапазон от спектъра фиксиран между 0,04-0,15 Hz (22).

Резултати

Установи се по-ниска честота на изявена сърдечно-съдова автономна дисфункция при лицата приемали α -липоева киселина – 43% спрямо 63%, както и на клиничен и субклиничен ортостатизъм (Фигура 1). Наблюдава се понижен процент на отделните патологични клинични тестове, както и броят абнормални автономни проби при едно лице при прилагане на медикамента (Фигура 2).

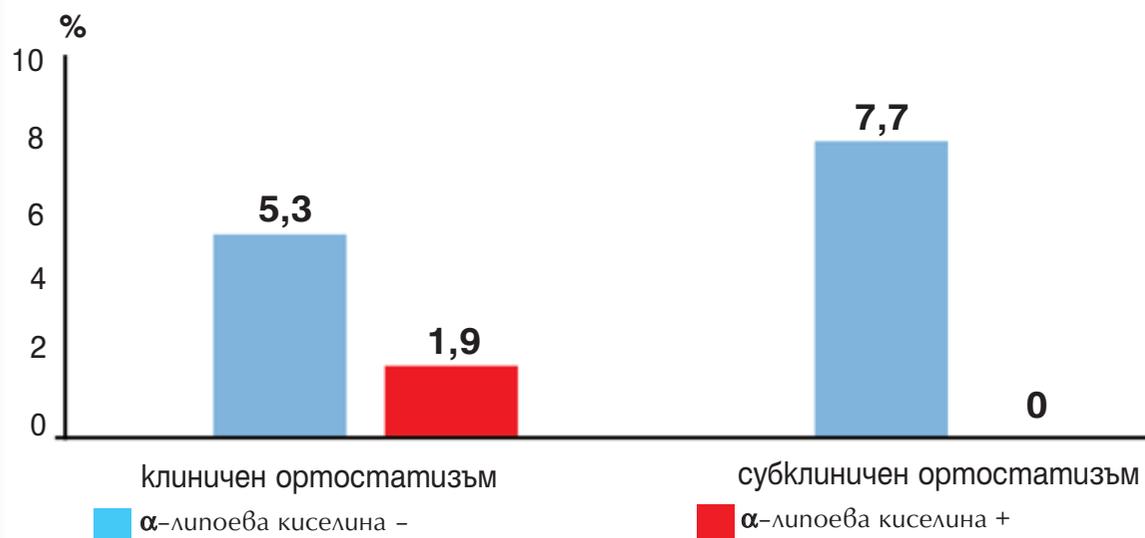
Анализът на честотните показатели демонстрира потиснат симпатиков и парасимпатиков тонус в покой и в хода на клиничните тестове при липса на лечение с α -липоева киселина (Фигура 3).

Таблица 1.

Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), HbA_{1c} и давност на захарния диабет) в групите според прилагането на терапия с α -липовеа киселина - на терапия (α -липовеа киселина+) и без терапия (α -липовеа киселина-).

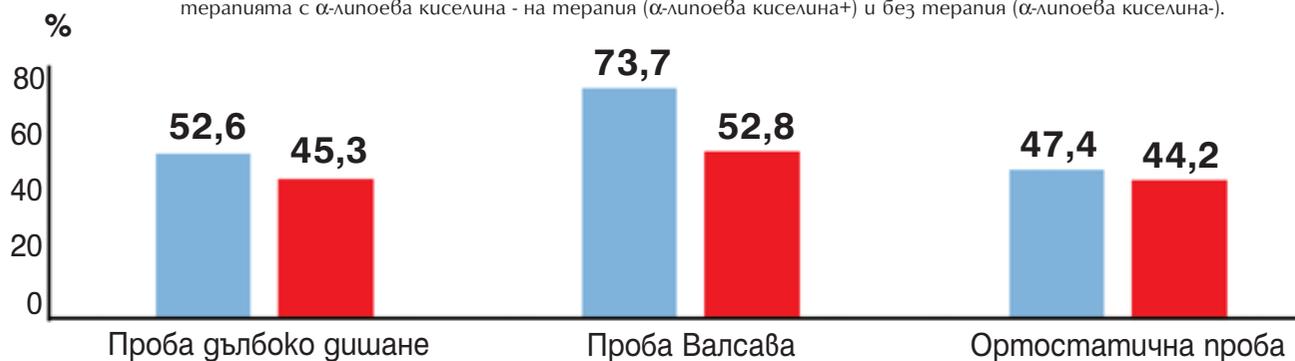
	α -липовеа киселина -	α -липовеа киселина+	p
брой	53	41	
пол (мъже/жени)	28/25	18/23	
възраст (години)	51,8 \pm 12,8	42,6 \pm 15,6	0,029
ИТМ (кг/м ²)	28,7 \pm 8,1	24,0 \pm 4,8	0,019
HbA _{1c} (%)	8,5 \pm 2,0	9,5 \pm 2,0	0,055
давност (години)	10,5 \pm 7,8	9,4 \pm 6,1	0,003
Данните са средни стойности \pm стандартно отклонение			

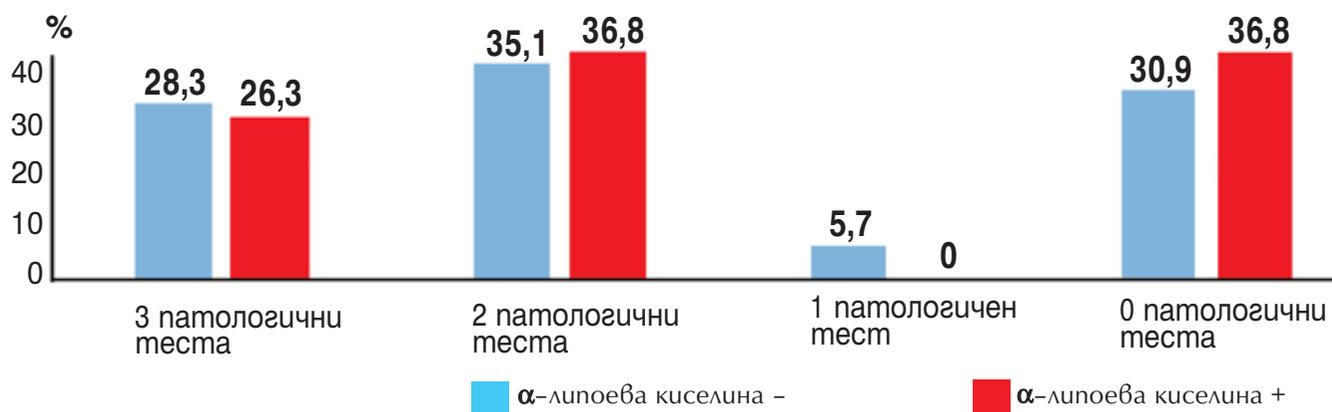
Фигура 1. Честота на ортостатизъм (%) в групите според терапията с α -липовеа киселина - на терапия (α -липовеа киселина+) и без терапия (α -липовеа киселина-).



Фигура 2.

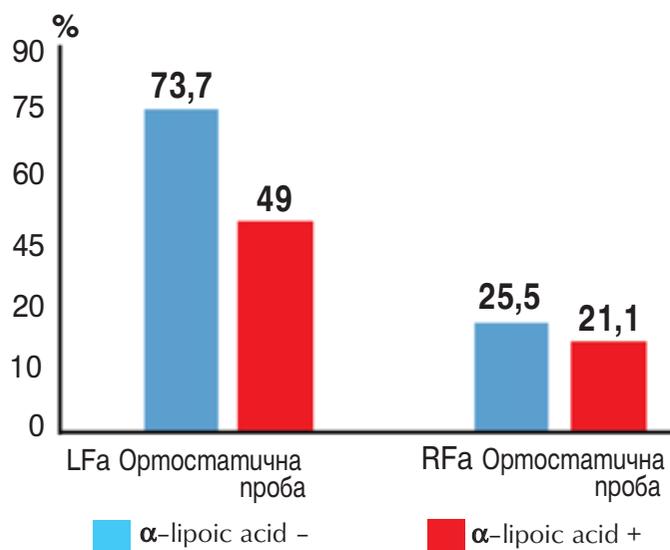
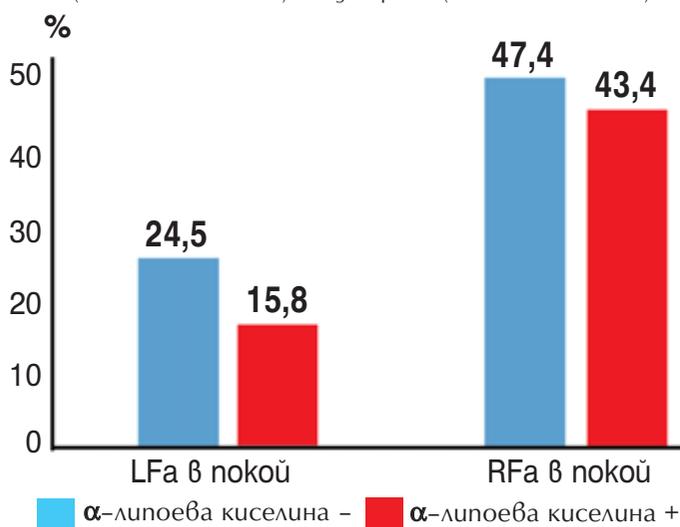
Процент патологични автономни тестове и брой патологични проби при едно лице в групите според терапията с α -липовеа киселина - на терапия (α -липовеа киселина+) и без терапия (α -липовеа киселина-).





Фигура 3.

Нарушена симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой, RFa в хода на теста дълбоко дишане, LFa в хода на теста Валсалва и LFa и RFa в хода на ортостатична проба в % в групите според терапията с α-липоева киселина - на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).

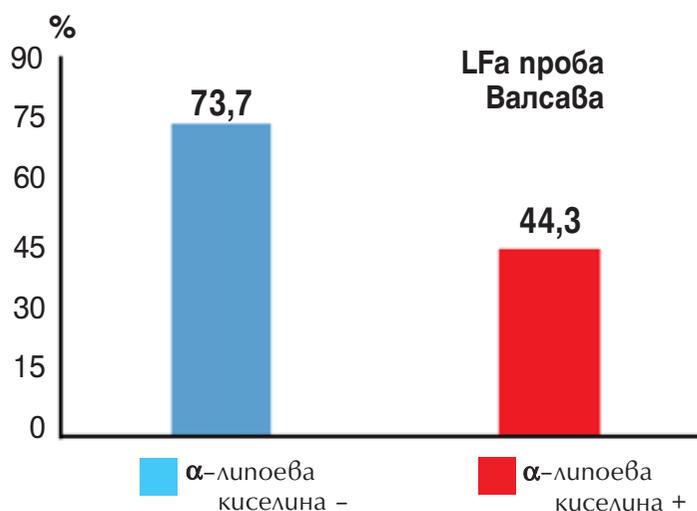
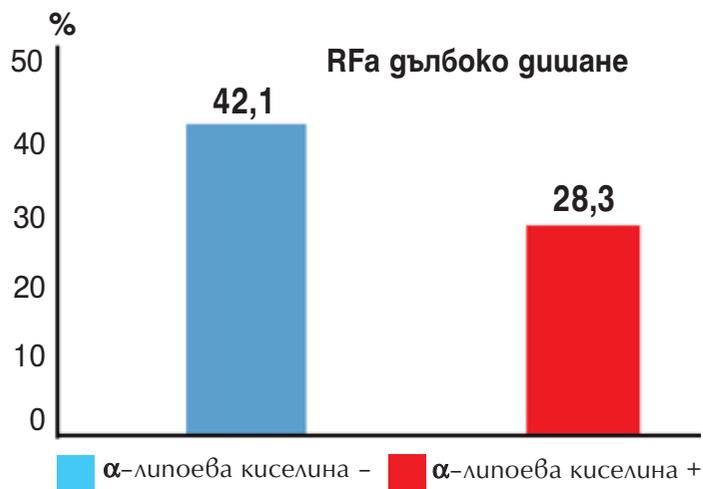


Обсъждане

Оксидативният стрес, засягащ невроналния кръвоток с последващо развитие на хипоксия и дисфункция на нервните влакна, е доказан подлежащ патогенетичен механизъм за развитие на диабетна невропатия (23). α-липоевата киселина е универсален антиоксидант, който упражнява едновременно директен – улавяне на свободните радикали, и индиректен – възстановяване на други ендогенни антиоксиданти (глутатион, витамин А и Е), антиоксидантен ефект (24-27), и предотвратява липидната пероксидация посредством активиране на ензимите – каталаза и супероксид дисмутаза в периферните нервни влакна. Тези ефекти водят до намаляване на окислителния стрес, възстановяване на ендоневралната васкуларизация и нервната проводимост (28).

В настоящото изследване е оценен дългосрочният ефект върху автономния тонус от системния (непрекъснат) перорален прием на 600 мг α-липоева киселина дневно в продължение на поне 5 години, след което са измерени времевите и честотните показатели на сърдечно-съдовата автономна функция при лица със ЗД тип 2 с различна давност на заболяването и доказана диабетна периферна полиневропатия. Установи се по-ниска честота на потиснат симпатиков и парасимпатиков тонус в покой при ортостатичната проба, както и повишена парасимпатикова активност в хода на теста дълбоко дишане и симпатикова активност в хода на теста Валсалва при лицата провеждали системно лечение с α-липоева киселина.

Честотата на изявената сърдечно-съдова автономна дисфункция, на субклиничния и клинично изявен ортостатизъм е по-ниска при лицата, провеждали лечение с α-липоева киселина.



Отчетените ефекти доказват дългосрочните ползи върху автономния тонус от приложението на медикамента. Предвид сигнификантно повисоката възраст, по-голямата давност на захарния диабет и по-високия индекс на телесна маса при лицата прилагали лечението, при липса на значима разлика по отношение на гликемичния контрол между групите, докладваната ефективност се оказва независима от горепосочените доказани рискови фактори.

Независимо от големия брой проведени проучвания само някои от тях оценяват сърдечно-съдовата автономна функция. В подкрепа на нашите данни е проучването DEKAN. Въпреки краткосрочното приложение на медикамента, при спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота се установява повишаване на общата автономна активност в нискокостния диапазон в резултат от приложението на 800 мг α-липоевата киселина дневно за период от 4 месеца (16).

В Българска кохорта също е отчетен благоприятният ефект от 2-месечно приложение на α-липоева киселина върху сърдечно-съдовата автономна функция (17-20). Следователно като единствен ефективен и безопасен патофизиологичен агент α-липоевата киселина следва да бъде средство на избор при лечението, както на диабетната периферна полиневропатия, така и на сърдечно-съдовата автономна дисфункция.

Заклучение

Резултатите от настоящото проучване потвърждават натрупаните до момента в литературата данни за благоприятен ефект на α-липоева киселина върху сърдечно-съдовата автономна функция при лица със захарен диабет тип 2. Подчертава се нейната роля в дългосрочен план, независимо от възрастта, давността на заболяването и наличието на затлъстяване.

The Role of α -lipoic Acid in the Treatment of Cardio-vascular Autonomic Dysfunction in Type 2 Diabetes

Dimova, Romyana B., Tankova, Tsvetalina Iv., Chakarova, Nevena Y., Grozeva, Greta G., Dakovska, Lilia N.

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

Address for correspondence:

Romyana Dimova, MD
Department of Diabetology,
Clinical Centre of Endocrinology
2 Zdrave Str., Sofia 1431, Bulgaria
e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

Abstract

Aim: The aim of the present study was to evaluate the therapeutic effect of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic function in type 2 diabetes.

Material and methods: A total of 94 subjects – 48 females and 46 males with type 2 diabetes, of mean age $49,4 \pm 14,1$ years, mean BMI $27,5 \pm 7,6$ kg/m², were included in a cross-sectional study. The participants were divided into two groups according to the treatment with α -lipoic acid. Anthropometric indices – height and weight were measured, and BMI was calculated. HbA1c was assessed in all participants (Roche Diagnostics). Autonomic function was evaluated by ANS-3,0 method, applying standard autonomic tests – deep breathing, Valsalva maneuver and standing from a seated position.

Results: Lower prevalence of overt cardio-vascular autonomic dysfunction was found in subjects treated with α -lipoic acid – 43% in comparison to 63%, and the same trend was observed for clinical and subclinical orthostatism. The percentage of pathological clinical tests and the number of abnormal autonomic tests in a person was lower in the α -lipoic acid treated group. The frequency-domain parameters demonstrated decreased sympathetic and parasympathetic tone at rest and during clinical tests in subjects not treated with α -lipoic acid.

Conclusions: The results of the present study have confirmed the long-term beneficial effect of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic function in subjects with type 2 diabetes, independently of age, diabetes duration and obesity.

Key words: cardio-vascular autonomic function, α -lipoic acid, type 2 diabetes

Introduction

Cardio-vascular autonomic dysfunction is one of the most important and most studied forms of diabetic autonomic neuropathy, since a number of large studies – UKPDS (1), ADVANCED (2), VADT (3), ACCORD (4) u DIAD (5) have defined it as an independent risk factor for mortality in the subjects with diabetes. The presence of cardio-vascular autonomic

dysfunction has significantly reduced life expectancy and increased the number of medications taken and hospitalizations (6).

It has been suggested that as the only pathophysiological agent α -lipoic acid is the most powerful treatment of diabetic neuropathy (7). A number of randomized, double-blind, placebo controlled clinical trials have reported the beneficial neuroprotective effect of α -lipoic acid on somatic nerve fibers, resulting in neuroregeneration (8-14). A meta-analysis has confirmed the

beneficial effect of α -lipoic acid regarding neuropathic symptoms and the neurological deficit in subjects with diabetes and symptomatic neuropathy (15). The DEKAN study has evaluated the efficacy and safety of the oral administration of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. The spectral analysis of autonomic indices has found an increased total autonomic activity in the low frequency diapason which implied the beneficial effect of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic tone (16). Tankova et al. have also reported improvement not only in sensory, but also in cardio-vascular autonomic nerve function following treatment with α -lipoic acid (17-20). A common weakness in the design of available studies is their short follow-up varying from 3 weeks (8) to 2 years (10), which provides no evidence for the long-term benefits of this therapy.

The aim of the present study was to evaluate the therapeutic effect of a 600 mg oral daily dosage of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic tone, used for at least a five-year period of time in subjects with type 2 diabetes with different disease duration and diagnosed diabetic peripheral polyneuropathy.

Material

A total of 94 subjects – 48 females and 46 males with type 2 diabetes, of mean age $49,4 \pm 14,1$ years, mean BMI $27,5 \pm 7,6$ kg/m², divided into two groups according to the treatment with α -lipoic acid, were involved in this cross-sectional study. The treatment with α -lipoic acid was defined as a 600 mg oral daily dosage of the medication for at least a five-year period of time, prescribed for clinically overt diabetic somatic polyneuropathy. The main characteristics of the groups are presented in Table 1.

The participants were recruited at the Department of Diabetology, Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia during their hospital stay.

Subjects with type 1 diabetes or other forms of diabetes, arrhythmias or taking anti-arrhythmic drug therapy, pacemaker, experienced vascular event - myocardial infarction or stroke, and hypothyroidism were not included in the study.

All subjects declared their written informed consent and were familiar with the aims, methods and risks of participating in the study in accordance with the Helsinki Declaration and rules of Good Clinical Practice, as the study was approved by the Ethics Committee of the Medical University, Sofia.

Methods

All participants were interviewed for diabetes duration, other forms of diabetes, arrhythmias or taking

anti-arrhythmic drug therapy, pacemaker, ischemic heart disease and experienced vascular event, and hypothyroidism.

Anthropometric parameters were measured – height, weight, and BMI was calculated. HbA_{1c} (NGSP certified) was assessed in all participants (Roche Diagnostics).

ANS-3,0 method (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA) was applied for evaluation of autonomic function. This is a monitoring system for non-invasive, simultaneous and independent analysis of sympathetic and parasympathetic activity, using standard autonomic tests – deep breathing, Valsalva maneuver and standing from a seated position. The ANS-3,0 method calculates autonomic activity through a concomitant spectral analysis of heart rate variability and respiratory activity (21, 22) in the low-frequency area of the spectrum, fixed between 0,04-0,15 Hz (22).

Results

A lower prevalence of confirmed cardio-vascular autonomic dysfunction was established in subjects treated with α -lipoic acid – 43% in comparison to 63%, and the same trend was observed for clinical and subclinical postural hypotension. (Figure 1). A lower percentage of pathological clinical tests and a lower number of abnormal tests per patient treated with α -lipoic acid was also observed. (Figure 2).

The frequency-domain parameters analysis demonstrated declined sympathetic and para-sympathetic tone at rest and during clinical tests in subjects not having been treated with α -lipoic acid (Figure 3).

Discussion

Oxidative stress, affecting neuronal blood flow with subsequent hypoxia and nerve fiber dysfunction, is a confirmed underlying pathogenic mechanism for the development of diabetic neuropathy (23). α -lipoic acid is a universal antioxidant with simultaneous direct – a free radical scavenger, and indirect – restoration of other endogenous antioxidants (glutathione, vitamin A and E), antioxidant effects (24-27). It also prevents lipid peroxidation through activating enzymes such as catalase and superoxide dismutase in the peripheral nerve fibers. These effects lead to oxidative stress reduction, endoneural re-vascularization and nerve conduction recovery (28).

This study has evaluated the long-term effectiveness on autonomic tone of an oral daily dosage of 600 mg α -lipoic acid, taken for at least a five-year period of time. The time-domain and frequency-domain parameters of cardio-vascular autonomic function have been

Table 1.

Main characteristics (number, sex, age, body mass index (BMI), HbA_{1c} and diabetes duration) according to the treatment with α -lipoic acid - treated (α -lipoic acid +) and treatment-naive (α -lipoic acid -).

	α -lipoic acid -	α -lipoic acid +	p
number	53	41	
sex (male/female)	28/25	18/23	
age (years)	51,8±12,8	42,6±15,6	0,029
BMI (kg/m ²)	28,7±8,1	24,0±4,8	0,019
HbA _{1c} (%)	8,5±2,0	9,5±2,0	0,055
diabetes duration (years)	10,5±7,8	9,4±6,1	0,003
Data are means ± standard deviation			

Figure 1. Prevalence of postural hypotension (%) in the groups according to the treatment with α -lipoic acid - treated (α -lipoic acid +) and treatment-naive (α -lipoic acid -).

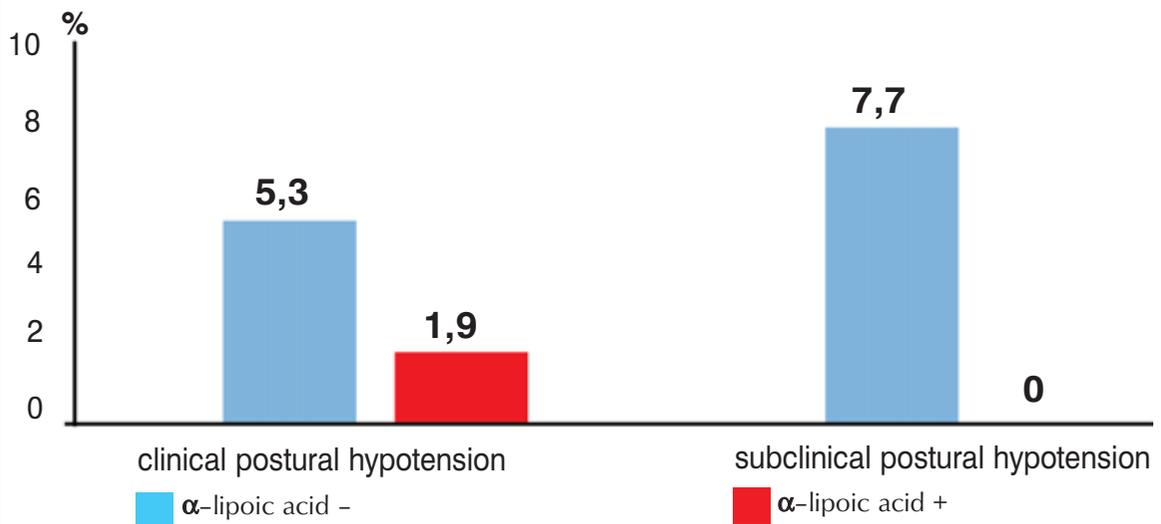
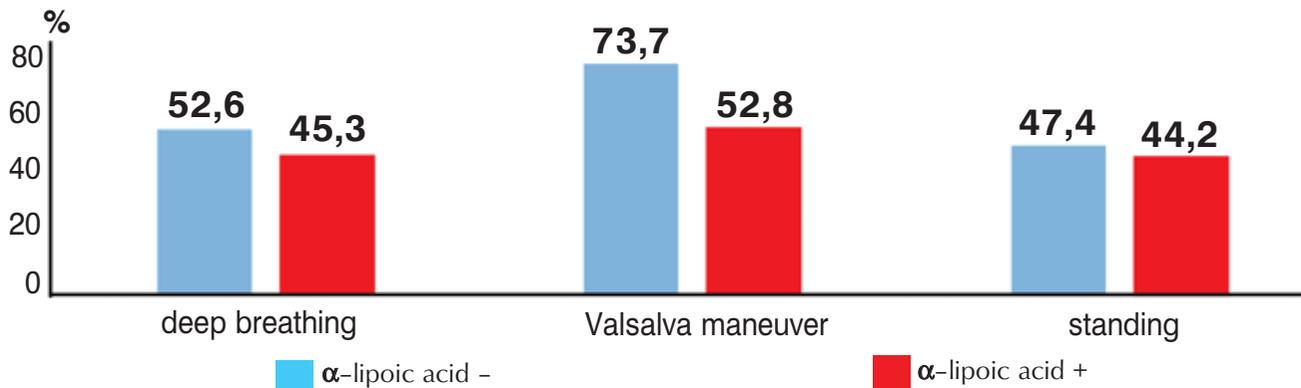


Figure 2. Percentage of pathological autonomic tests and the number of pathological tests in a subject in the groups according to the treatment with α -lipoic acid - treated (α -lipoic acid +) and treatment-naive (α -lipoic acid -).



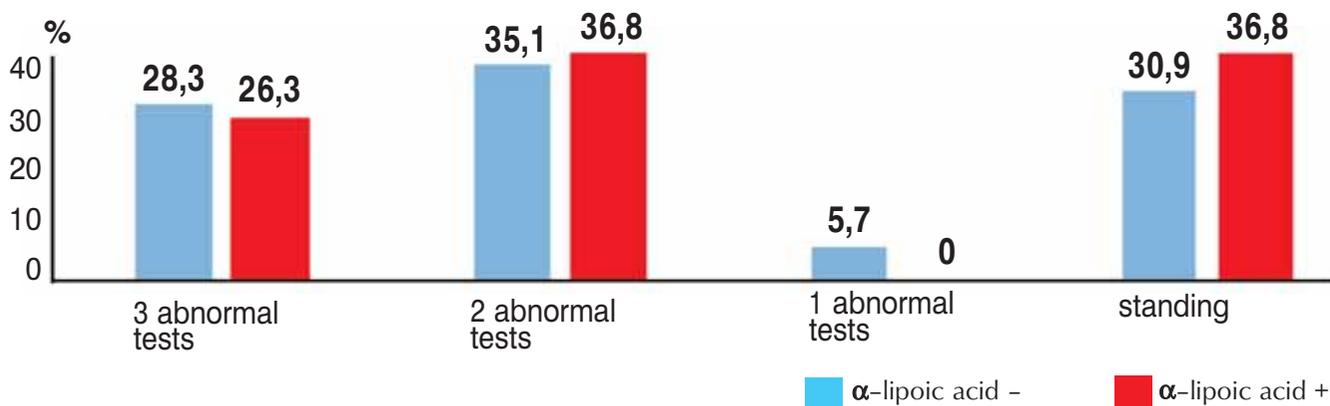
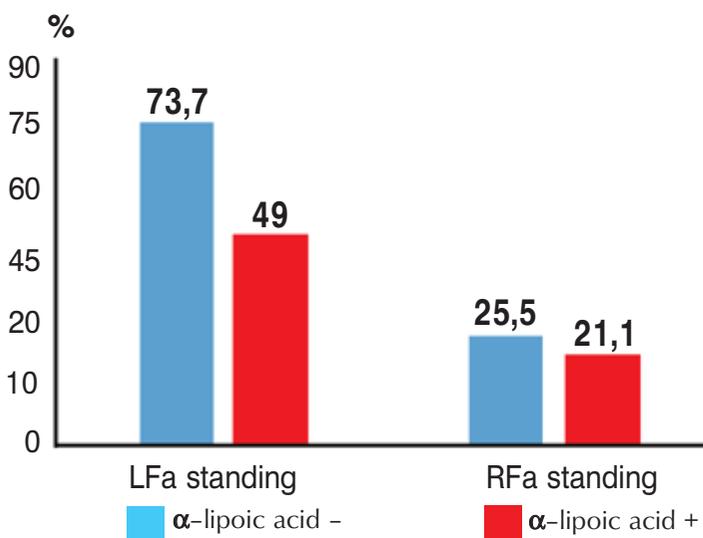
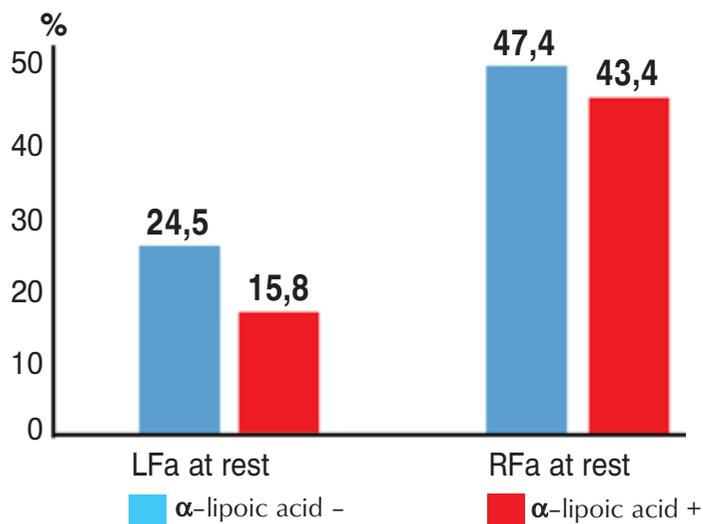
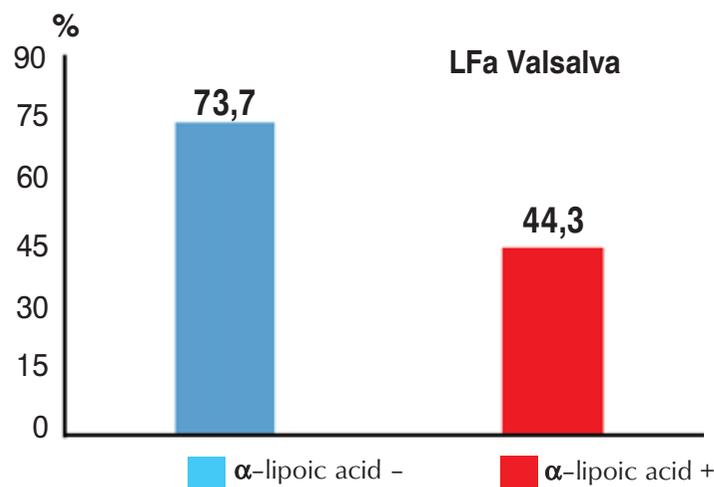
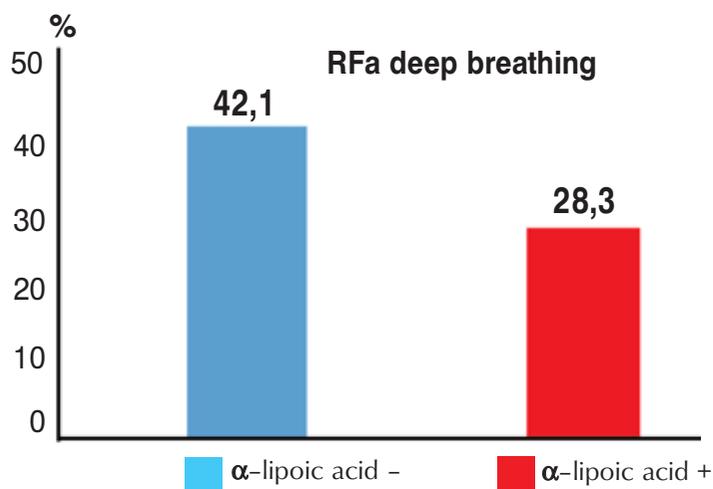


Figure 3.

Abnormal sympathetic (LFa) and parasympathetic (RFa) activity at rest, RFa during deep breathing, LFa during Valsalva, and LFa and RFa during standing from a seated position in % in the groups according to the treatment with α-lipoic acid - treated (α-lipoic acid +) and treatment-naive (α-lipoic acid -).



analyzed in subjects with type 2 diabetes with different duration and established diabetic peripheral neuropathy. A lower prevalence of decreased sympathetic and parasympathetic tone at rest and during standing, as well as diminished parasympathetic activity during deep breathing and sympathetic activity during Valsalva have been observed in subjects treated with α-lipoic acid. The prevalence of overt cardio-vascular autonomic dysfunction, subclinical and clinical postural hypotension has been found to be lower in subjects treated with the medication. The reported effects reaffirmed the long-term benefits of α-lipoic acid on the autonomic nervous system. Considering the significantly higher age, longer diabetes duration and higher body mass index in the treated group, and the lack of statistically significant difference in glycemic control between the two groups, the reported efficacy is likely to be independent of the above risk factors. Despite the great deal of studies conducted, only a limited number have assessed cardio-vascular autonomic function. Our data are in accordance with the results reported in the DEKAN study. Despite the short-term usage of the drug, the spectral analysis of heart rate variability has revealed increased total autonomic activity in the low-frequency area as a result of an 800 mg oral daily dosage of α-lipoic acid after a four-month treatment (16). The beneficial effect of a two-month treatment with α-lipoic acid on cardio-vascular autonomic function has also been demonstrated in a Bulgarian cohort (17-20). Therefore, as the only effective and safe pathophysiological



agent, α -lipoic acid appears to be recommended as a first-line therapy in the treatment of not only diabetic somatic polyneuropathy, but of cardio-vascular autonomic dysfunction as well.

Conclusion

The results of the present study confirm the available data in literature for the beneficial effect of α -lipoic acid on cardio-vascular autonomic function in subjects with type 2 diabetes. Its positive long-term effect has been demonstrated independently of age, diabetes duration and presence of obesity.

References

1. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-853.
2. **ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-2572.
3. **Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators.** Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129-139.
4. **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.** Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545-2559.
5. **Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.** DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screen-

ing for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547-1555.

6. **Low PA, Engstrom JW.** Disorders of the autonomic nervous system. In: Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.

7. **Kempler P.** Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2003; 3: 84-90.

8. **Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA.** Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425-1433.

9. **Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, et al.** Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16(12): 1040-1043.

10. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Müller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31(3): 171-179.
11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296-1301.
12. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 770-776.
13. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365-2370.
14. García-Alcalá H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN, Minutti-Palacios M, Hiraes Tamez O, García C, Ziegler D. Treatment with α -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *J Diabetes Res* 2015;189857. doi: 10.1155/2015/189857.
15. Ziegler D, Nowak H, Kempner P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114-121.
16. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20(3): 369-373.
17. Tankova Ts, Koev D, Dakovska L, Savova R, Litvinenko I, Angelova B, Koprivarova K, Angelova P. Treatment of severe diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid. *En-dokrinologia* 1998; 4: 46-54. (Танкова Цв, Коев Д, Даковска Л, Савова Р, Литвиненко И, Ангелова Б, Коприварова К, Ангелова П. Лечение на тежка диабетна невропатия с α -липоева киселина. *Ендокринология* 1998; 4: 46-54) (In Bulgarian).
18. Tankova Ts, Koev D, Dakovska L, Litvinenko I, Angelova B, Savova R, Koprivarova K. Treatment of severe peripheral and autonomic diabetic neuropathy with alpha-lipoic acid (controlled, randomized open study). *Endokrinologia* 1999; 4: 32-39. (Танкова Цв, Коев Д, Даковска Л, Литвиненко И, Ангелова Б, Савова Р, Коприварова К. Лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия с α -липоева киселина (контролирано, рандомизирано отворено проучване). *Ендокринология* 1999; 4: 32-39) (In Bulgarian).
19. Tankova T, Koev D, Dakovska L. α -lipoic acid in the treatment of severe diabetic neuropathy (controlled, randomized open-labelled trial). *Jurnalul Roman de Diabet Nutritie si Boli Metabolice* 2000; 8:17-21.
20. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Kyselina α -lipoová v lieche bolestivej diabetickej neuropatie (kontrolovaná, randomizovaná, otvorená štúdia). *Diabetes a obezita* 2003; 3: 44-54.
21. Arora, RR., E. Aysin, B. Aysin et al. Therapeutic implications of sympathetic stimulus in orthostatic patients: measured by spectral domain analysis. *AHA Scientific Sessions, 2007, Orlando, FL*.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
23. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ, Gispens WH, Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: 181-192.
24. Hermann R, Gleiter CH, NiebchG, Ruus P, Wildgrube HJ, Nowak H. Liponsaure (Thioctsaure) - aktueller stand zur enantioselektiven pharmakokinetik bei gesunden und diabetikern. *Diabet Stoffwechsel* 1996; 5:5-11.
25. Merz PG, Rietbrock S, Schrodter A et al. Orales-liponsaurepreparat erweist gute bioverfugbarkeit. *Therapie Woche* 1995; 23: 1367-1370.
26. Packer L, Witt E, Tritschler H. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 2: 227-250.
27. Peter G, Borbe HO. Untersuchungen zur absorption und verteilung der thioctsaure als grundlage der klinischen wirksamkeit bei der behandlung der diabetischen polyneuropathie. *Diabet Stoffwechsel* 1996; 5: 12-16.
28. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; 18(8): 1160-1167.

Индекси на инсулинова чувствителност/ резистентност при жени с метаболитен синдром и поликистозен овариален синдром

Колева, Даниела И., Орбецова, Мария М., Няголова, Пресияна В.,
Митков, Митко Д.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински Университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Даниела Колева

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, Медицински Университет, Пловдив
Пловдив 4000, бул. Васил Априлов 15А
e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Резюме

Все повече доказателства се натрупват относно наличието на хронично нискостепенно възпаление, последвано от процес на атерогенеза при състояния на инсулинова резистентност (ИР) - захарен диабет тип 2 (ЗД 2), метаболитен синдром (МС), поликистозен овариален синдром (PCOS).

Методите за оценка на инсулиновата чувствителност са обект на засилен научен и клиничен интерес понастоящем с оглед скрининг на пациентите с ИР и превенция на свързаните с нея метаболитни усложнения.

Цел на проучването: да се установи кой от изчислените индекси - хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR), QUICKI-индекс или индекс на Matsuda е най-показателен за оценка на ИР при жени с МС и жени с PCOS.

Материали и методи: В проучването участваха 74 жени с установен МС, на възраст 16-52 г. (ср. ИТМ $36,2 \pm 7,4$ kg/m²) и 76 жени с PCOS, на възраст 16-35 г. (ср. ИТМ $26,1 \pm 5,7$ kg/m²). При всички жени се извърши орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ), като венозните проби за изследване на кръвна захар (КЗ) и инсулин (ИНС) се вземаха на 0-ва, 60-та и 120-та минута след пероралния прием на 75 г глюкоза. Изчислиха се следните индекси: HOMA-IR = $(K30' \times ИНС0')/22,5$, QUICKI-индекс = $1/(\log(ИНС0') + \log(K30'))$ и индекс на Matsuda = $\{10000/\sqrt{K30' \times ИНС0' \times ср. КЗ \times ср.ИНС}\}$. Статистическият анализ за определяне на чувствителността и специфичността на всеки индекс се извърши с помощта на ROC (receiver operating characteristic) криви. С цел установяване на пределните (cut-off) стойности на индекса на Matsuda при двете групи жени, използвахме отново интерпретирането на ROC кривите. Използваха се следните критерии за наличие на ИР: $ИНС0' > 12 \mu U/ml$ и/или стойности на ИНС по време на ОГТТ $> 100 \mu U/ml$ и/или $КЗ 0'/ИНС 0' < 0,333$.

Резултати: Определянето на чувствителността и специфичността чрез анализа на ROC кривите доказва, че индексът на Matsuda притежава най-висока чувствителност и специфичност както при жените с МС, така и при тези с PCOS. Установиха се пределни стойности на индекса на Matsuda за доказване на ИР при жените с МС равни на 5,63 и съответно - 5,60 при жените с PCOS.

Заключение: Индексът на Matsuda се оказа по-точен метод за определяне на ИР при жени с МС и PCOS в сравнение с изчислените HOMA-IR и QUICKI.

Ключови думи: инсулинова резистентност, метаболитен синдром, поликистозен овариален синдром, индекс на Matsuda

Въведение

Нарушената чувствителност към действието на инсулина или т.нар. инсулинова резистентност (ИР) се наблюдава при редица генетични и придобити състояния, включващи затлъстяване, захарен диабет тип 2, поликистозен овариален синдром (PCOS) и метаболитен синдром (МС) (1).

Описани са редица методи за определяне на ИР. Хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника (НЕС) представлява стандартен метод за оценка на инсулиновата чувствителност (ИЧ), като тя често бива комбинирана с хипергликемичната кламп-техника, която от своя страна определя адекватната компенсаторна бета-клетъчна хиперсензитивност. НЕС се възприема като първи метод на избор при определяне на ИЧ и инсулиновата секреция при изследваните пациенти, но се счита за прекалено инвазивен метод при извършване на стандартни епидемиологични проучвания. Оралният глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) се оказва по-подходящ метод за оценка на ИР при обхващане на големи популации. Провеждането на ОГТТ е по-трудоемко в сравнение с изследването на изходните стойности на КЗ и ИНС, но пък се определя като процедура с минимален риск при изпълнение, подходяща за мащабно скриниране и за многократно повтарящи се изследвания при отделни индивиди (2).

Преди повече от 20 години редица изследователи описват математически модел на нормалната (физиологична) динамика в нивата на КЗ и ИНС, т.нар. хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (НОМА-IR), който се изчислява чрез съотношение, включващо измерените изходни стойности на КЗ и ИНС (3). От друга страна, QUICKI-индексът (quantitative insulin sensitivity check index), произлизащ от логаритмичната трансформация на препрандиалните стойности на ИНС и КЗ, започва да се използва за количествена оценка на ИЧ. Счита се, че QUICKI-индексът корелира най-добре с индекса на ИЧ, изчислен при кламп-техниката (4).

Клиничните изследователи са в процес на непрекъснато търсене на по-удобни индекси за оценка на ИЧ/ИР, характеризирани се с точност близка до тази на показателите от НЕС. Описани са редица индекси, произлизащи от стойностите на КЗ и ИНС по време на ОГТТ, които оценяват ИЧ както на ниво черен гроб, така и на ниво периферни мускули (целотелесна). Matsuda и DeFronzo развиват нов индекс за оценка на ИЧ - индекс на Matsuda.

Счита се, че индексът на Matsuda дава

достойна представа за комбинираната (чернодробна и периферно-мускулна) ИЧ (5).

Цел на нашето проучване беше да се установи кой от изчислените индекси – хомеостазен модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR), QUICKI-индекс или индекс на Matsuda е най-показателен за оценка на ИР при жени с МС и жени с PCOS.

Материал и методи

Настоящото проучване се проведе в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. В него взеха участие 74 жени с установен МС, на възраст 16-52 г. (ср. ИТМ $36,2 \pm 7,4$ кг/м²) и 76 жени с PCOS на възраст 16-35 г. (ср. ИТМ $26,1 \pm 5,7$ кг/м²). След 12-часово нощно гладуване при всички жени се извърши стандартен ОГТТ (със 75 г глюкоза). Кръвни проби за определяне на плазмена КЗ и ИНС се вземаха 0, 60 и 120 минути след пероралния прием на глюкозата. При всички участнички в проучването се изчислиха: НОМА-IR = $K3 \cdot 0'(\text{mmol/l}) \times \text{ИНС } 0'(\mu\text{IU/ml})/22,5$, QUICKI-индекс = $1/[\log(\text{ИНС } 0'(\mu\text{IU/ml})) + \log(K3 \cdot 0'(\text{mmol/l}))]$ и индекс на Matsuda = $\{10000/\sqrt{K30'(\text{mg/dl}) \times \text{ИНС } 0'(\mu\text{IU/ml})} \times \text{ср. КЗ}(\text{mmol/l}) \times \text{ср.ИНС}(\mu\text{IU/ml})\}$.

С цел изчисляване на индекса на Matsuda всички стойности на КЗ се трансформираха от mmol/l в mg/dl (1 mmol/l = 18 mg/dl). Използваха се следните критерии за наличие на ИР: ИНС0' > 12 μIU/ml и/или стойности на ИНС по време на ОГТТ > 100 μIU/ml и/или КЗ 0'/ИНС 0' < 0,333. Инсулинът се изследваше чрез комерсиален кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (MEIA) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, δ 0,8 mIU/ml; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Серумните нива на кръвната захар се измерваха с помощта на стандартен GOD-POD метод. Хормоналните тестове се извършиха с комерсиални китове AxSYM System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA).

Диагнозата МС се поставяше съгласно критериите на Международната Диабетна Федерация (Берлин, 2005 г.), а именно – наличие на загължителен компонент централно затлъстяване (обиколка на талия ≥ 80 см за жени от Европейската раса) в съчетание с 2 от следните нарушения:

1. Повишени триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l;
2. Понижен HDL-C < 1,29 mmol/l за жени или специфично лечение;
3. Повишено артериално налягане 130/85 mm Hg или лечение на диагностицирана хипертония;

4. Повишена плазмена глюкоза на главно 5.6 ммол/л или диагностициран диабет тип 2/НГТ.

Диагнозата PCOS се поставяше съгласно Ротердамските критерии (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), при които 2 от следните три характеристики трябва да са налице:

1. Олиго- и/или ановулация;
2. Клинична и/или биохимична хиперандрогения;
3. Установени на ултразвуково изследване поликистозни яйчници (наличие на 12 фоликули с диаметър 2-9 mm и/или обем >10 cm³).

Проведоха се редица хормонални изследвания (гонадотропни хормони, естрадиол, андрогени, пролактин, ТСХ, ФТ4, серумен кортизол в 8 ч. и 22 ч.) с цел диагностициране на MC и PCOS, както и с цел изключване на налична друга ендокринна патология: синдром на Cushing, ВНКХ, пролактином, хипопитуитаризъм, хипо-/хипертиреозидизъм, хипогонадизъм, андрогенсекретиращи тумори, захарен диабет, бременност.

Статистическият анализ на резултатите се извърши с помощта на SPSS, версия 21,0, за Windows. Проведе се анализ с помощта на ROC (receiver operating characteristic) криви с цел изчисляване на чувствителността и специфичността на всеки индекс на ИР. Индексът на ИР с най-добри параметри на валидизация притежаваше ROC крива, разположена най-близо до горния ляв ъгъл на диаграмата (100% чувствителност и 100% специфичност). Следователно, колкото по-близо е разположена една ROC крива до горния ляв ъгъл, толкова по-голяма е точността на теста. Използвахме метода на ROC кривите, за да установим праговите стойности на индекса на Matsuda при жените с MC и тези с PCOS. Извърши се сравнителен анализ на клинични и метаболитни показатели при изследваните групи жени. Резултатите са представени като средна аритметична \pm стандартно отклонение. За всички сравнения е избрано ниво на значимост $P < 0,05$.

Резултати

В Таблица 1 са представени клиничните (възраст и ИТМ) и метаболитни (КЗ и ИНС 0', 60', 120'; НОМА-IR, QUICKI-индекс, индекс на Matsuda) характеристики на

изследваните групи жени. Определянето на чувствителността и специфичността чрез анализа на ROC кривите доказва, че индексът на Matsuda притежава най-висока чувствителност и специфичност както при жените с MC, така и при тези с PCOS (Фиг. 1 и Фиг. 2). Установиха се пределни стойности на индекса на Matsuda за доказване на ИР при жените с MC равни на 5,63 и съответно - 5,60 при жените с PCOS.

Таблица 1. Клинични и метаболитни показатели на изследваните групи жени.

Параметри	Групи изследвани жени	
	Жени с MC n=74	Жени с PCOS n=76
Възраст (години)	37,0 \pm 10,8	24,4 \pm 5,1 * * *
ИТМ (кг/м ²)	36,2 \pm 7,4	26,1 \pm 5,7 * * *
КЗ 0' (mmol/l)	5,52 \pm 1,11	4,87 \pm 0,63 * * *
КЗ 60' (mmol/l)	8,55 \pm 2,31	7,06 \pm 2,20 * * *
КЗ 120' (mmol/l)	6,82 \pm 1,87	5,93 \pm 1,53 * *
ИНС 0' (μ IU/ml)	11,42 \pm 5,53	9,18 \pm 5,57 *
ИНС 60' (μ IU/ml)	85,60 \pm 57,39	79,22 \pm 68,72
ИНС 120' (μ IU/ml)	57,59 \pm 43,65	56,12 \pm 49,93
НОМА-IR	2,88 \pm 1,70	2,08 \pm 1,51 * *
QUICKI	0,34 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03 * * *
MATSUDA	5,58 \pm 3,70	8,38 \pm 5,80 * * *

* - наличие на статистически значима разлика, $P < 0,05$

* * - наличие на статистически значима разлика, $P < 0,01$

* * * - наличие на статистически значима разлика, $P < 0,001$

Обсъждане

Установено е, че ИР, основна характеристика на MC, представлява основен рисков фактор в етиологията на захарен диабет тип 2, хипертония, дислипидемия, атеросклеротична васкуларна болест и коронарна болест на сърцето. Това показва важноста да се търси и открива ИР още преди изявата на самото заболяване, когато терапевтичната намеса би била по-успешна в сравнение с приложената при вече манифестно заболяване (6,7).

PCOS се характеризира клинично с ановулация и хиперандрогенизъм. Понастоящем PCOS представлява една от най-дискутираните и широко обследвани области в репродуктивната медицина, тъй като синдромът

Таблица 2. Характеристики на индексите за ИЧ/ИР – HOMA-IR, QUICKI и Matsuda

Метод и формула	Нормални стойности	Предимства	Недостатъци
HOMA-IR (K30' x ИНС0')/22,5	< 2,5	Лесен за изчисляване, минимално инвазивен	Необходимо допълнително валидиране на стойностите при оценка на ИЧ при пациенти, лекувани с инсулин
QUICKI-индекс $1\{\log(\text{ИНС}0' + \log(K30'))\}$	> 0,382±0,007 – при пациенти без затлъстяване > 0,331±0,010 – при пациенти със затлъстяване > 0,304±0,007 – при пациенти със ЗД	Точен индекс за ИЧ, минимално инвазивен	Установяване на референтни стойности за всяка лаборатория поради вариации спрямо китовите на изследване на инсулина
Индекс на Matsuda: $\{10000 / \sqrt{K30' \times \text{ИНС}0' \times \text{ср. КЗ} \times \text{ср. ИНС}}\}$	> 4,3	Представя както чернодробната, така и периферната чувствителност към ИНС	Много ниска корелация с ИЧ при пациенти със ЗД

засяга до 10% от жените в репродуктивна възраст. Основните въпроси, насочени от пациентките с PCOS към специалистите акушер-гинеколози, са свързани с лечението на последиците от хиперандрогенизма или желанието за концепция. През последните години интерес придобиват и придружаващите метаболитни нарушения, които могат да доведат до сериозни последици върху здравето (8). Повечето жени-носителки на PCOS попадат под вниманието на клинициста, когато глюкозният им толеранс е все още нормален и сърдечно-съдовите увреди не са изявиени. Затова скринингът за наличие на ИР би бил решаващ за идентифициране на тези лица с висок метаболитен и СС риск с цел ранно изготвяне на подходящ терапевтичен план.

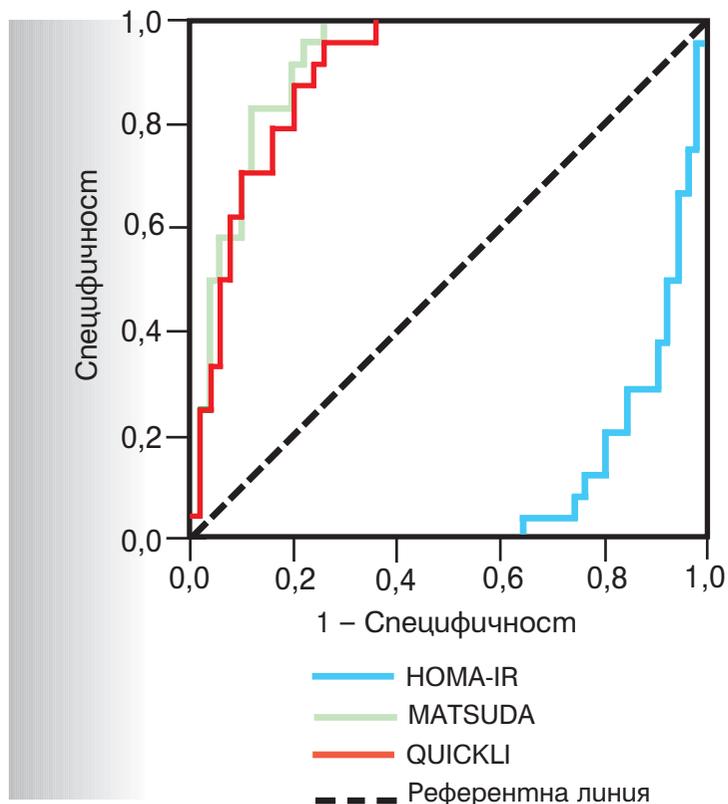
Известни са 2 групи индекси за определяне на ИЧ: 1. Индекси, които се изчисляват на базата на стойностите от концентрациите на КЗ, ИНС и триглицеридите на гладно (HOMA-IR, QUICKI-индекс, индекс на McAuley); 2. Индекси, изчислявани на базата на плазмените концентрации на КЗ и ИНС, определяни по време на стандартен ОГТТ (индекси на Matsuda, Belfiore, Cederholm, Avignon и Stumvoll). HOMA-IR, QUICKI-индекс и индекс на Matsuda са подходящи при клинични изследвания докато индексите на McAuley, Belfiore, Cederholm, Avignon и Stumvoll се предпо-

ръчват при епидемиологични проучвания и научно-изследователски проекти (Табл. 2) (9).

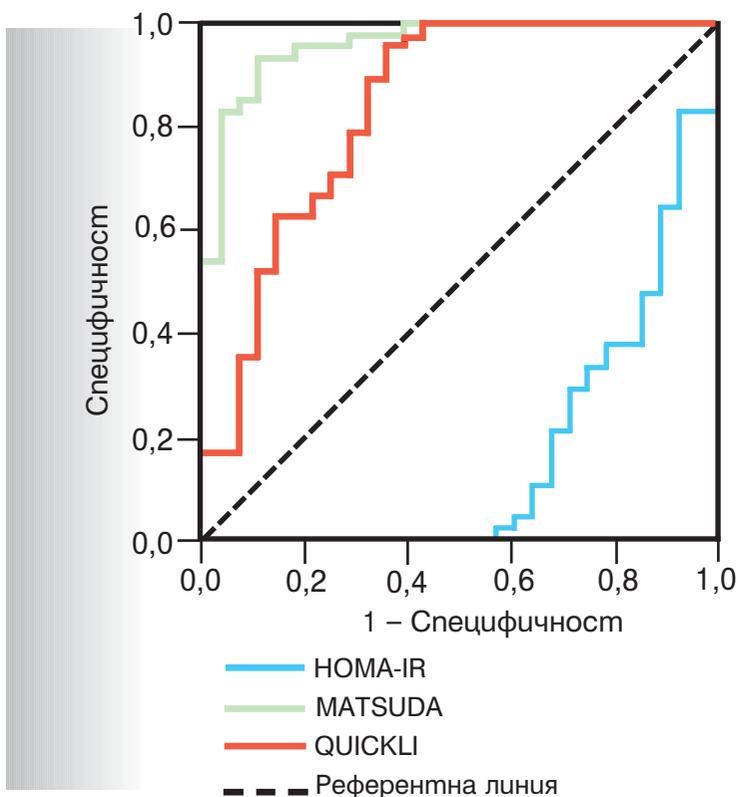
Нашето проучване доказва, че индексът на Matsuda е с по-висока чувствителност и специфичност за определяне на ИР при жени с MC и PCOS в сравнение с тези на HOMA-IR и QUICKI. Индексът на Matsuda е сравнително нов метод за оценка на цялостна ИЧ, като могат да се използват данните както от 3-часов, така и от 2-часов по продължителност ОГТТ. Индексът на общата (цялостна) ИЧ (WBISI), описан от Matsuda и DeFronzo, се базира на инсулиновите стойности, измерени в $\mu\text{IU/ml}$ и тези на глюкозата, измерени в mg/dl – изходни и по време на ОГТТ. WBISI отразява както чернодробната, така и перифернотокънна ИЧ.

Проведени са редица проучвания в насока корелации на индекса на Matsuda (WBISI) с индекси на ИЧ, определени чрез HEC (5). При постменопаузални жени от Кавказката раса с нормален глюкозен толеранс, както и с различни степени на нарушен глюкозен толеранс корелационните коефициенти на индекса на Matsuda и този на Stumvoll с ИЧ, определена чрез HEC, са 0,74 и 0,75, съответно. (10). В проучване с жени от Кавказката раса със затлъстяване и средна възраст 35 г., горепосочените индекси отново показват сигнификантна зависимост с индекса на ИЧ от

Фигура 1 ROC криви на индекси на ИЧ/ИР при жени с МС.



Фигура 2 ROC криви на индекси на ИЧ/ИР при жени с PCOS.



кламп-техниката ($r=0.59$ и $r=0,51$, съответно) (11).

Въпреки честата употреба на HOMA-IR и мястото му на достоверен параметър при мащабни и епидемиологични проучвания, редица изследователи не го препоръчват при изследване на жени с PCOS и като цяло – при лица от общата популация (12-14).

Lorenzo и сътр. провеждат проучване, включващо 272 лица от Финландия – без ЗД, но явяващи се поколение на пациенти със ЗД тип 2 (възраст 24-50 г., 55% жени) с водеща цел: установяване на връзка на сурогатни и директни маркери за ИР с редица изследвани метаболитни параметри. Авторите описват съществуваща по-силна зависимост между индекса на Matsuda и директно измерената ИЧ по метода на HEC ($r=0,77$) в сравнение с тази, определена чрез ИНС O' ($r=0,72$, $p=0,011$) и HOMA-IR ($r=0,71$, $p=0,001$) (15).

Настоящото проучване показва, че пределната (cut-off) стойност на индекса на Matsuda за установяване на ИР при жените с МС е 5,63. Освен това, установихме cut-off стойност равна на 5,60 за диагностика на ИР при жени с PCOS.

Доказано е, че стойности на индекс на Matsuda ≥ 3 показват липса на ИР (16). Реално, стойност = 2,5 се счита за пределната при откриване на лица с ИР в САЩ (17). Takahara и сътр. в свое проучване с 1596 участващи здрави индивиди от Япония доказват, че стойности на индекс на Matsuda index $<4,3$ са индикатор за наличие на ИР при Японските жители (18).

Заклучение

Индексът на Matsuda се оказва по-точен метод за определяне на ИР при жени с МС и PCOS в сравнение с изчислените HOMA-IR и QUICKI в нашето проучване. Считаме за необходимо и полезно провеждането на мащабно проучване за установяване на cut-off стойности на индекс на Matsuda при здрави лица (жени и мъже) – представители на Българската популация. Получените резултати биха представлявали интерес не само за научните изследователи, но и за клиницистите с цел по-точен скрининг на лицата с ИР и превенция на метаболитно-атерогенни усложнения.

Indexes of Insulin Sensitivity/Resistance in Women with Metabolic Syndrome and Women with Polycystic Ovary Syndrome

Koleva, Daniela I., Orbetzova, Maria M., Nyagolova, Presiyana V., Mitkov, Mitko D.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv, Medical University, Plovdiv

Address for correspondence:

Daniela Koleva, MD,
Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy“ University Hospital,
Medical University, Plovdiv
Plovdiv 4000, 15A „Vassil Aprilov“ Blvd
e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Abstract

A growing body of evidence suggests that there is a chronic low-grade inflammation followed by atherogenesis in states with insulin resistance (IR) – type 2 diabetes (T2DM), metabolic syndrome (MS) and polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods of IR assessment are attracting a stronger scientific and clinical interest currently so that screening for patients with IR as well as prevention of metabolic complications could be performed.

Aim of the study: to establish which of the calculated indexes - homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) or the Matsuda index is the most reliable for assessing IR in women with MS and women with PCOS.

Materials and methods: 74 women with MS, aged 16-52 years (mean BMI $36,2 \pm 7,4$ kg/m²) and 76 women with PCOS, aged 16-35 years (mean BMI $26,1 \pm 5,7$ kg/m²), participated in the study. During the oral glucose tolerance test (OGTT), blood samples for glucose (GLU) and insulin (INS) measurements were obtained 0, 60 and 120 minutes after oral 75 g glucose administration. $HOMA-IR = (GLU_0' \times INS_0')/22,5$, $QUICKI = 1/(\log(INS_0') + \log(GLU_0'))$ and $Matsuda = \{10000/\sqrt{GLU_0' \times INS_0' \times \text{mean } GLU \times \text{mean } INS}\}$ were calculated in all the studied women. Statistical analysis with a receiver operating characteristic (ROC) scatter plot was undertaken to calculate sensitivity and specificity for IR indexes. We again used the ROC curves in order to establish the cut-off values for the Matsuda index in the two groups of women. We determined a presence of IR as $INS_0' > 12$ μ U/ml and/or values of INS during OGTT > 100 μ U/ml and/or $GLU_0'/INS_0' < 0,333$.

Results: ROC curve analysis indicated that the Matsuda index had higher sensitivity and specificity for measuring IR in women with MS as well as in those with PCOS. The present Matsuda index cut-off point for diagnosis of IR in women with MS and PCOS was 5,63 and 5,60, respectively.

Conclusion: As a measure of IR among women with MS and women with PCOS, the Matsuda index is more reliable than simple fasting methods – HOMA-IR and QUICKI.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, Matsuda index

Introduction

Impaired sensitivity to insulin (the so called insulin resistance, IR) occurs in a number of genetic and acquired conditions, including obesity, non-insulin dependent diabetes mellitus, polycystic ovary syn-

drome (PCOS) and metabolic syndrome (MS) (1).

Various methods to quantify IR have been described. The standard technique for assessment of insulin sensitivity (ISI) is the hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC); it is often combined with the hyperglycemic clamp to determine the adequacy of compensatory beta-cell hypersensitivity. Although clamp technology has been applied to the study of ISI and insulin secretion in patients, it is too invasive for general epidemiologic studies. Because no intravenous access is needed, the oral glucose tolerance test (OGTT) is better suited for assessment of large populations. Although OGTT is more difficult to perform than simple measurements of fasting glucose and insulin levels, the OGTT is a minimal-risk procedure that is applicable for large-scale screening and for repeat studies for individual subjects (2).

It was over 20 years ago that the mathematical model of the normal physiological dynamics of insulin and glucose produced the homeostasis model of insulin resistance (HOMA) which provided equations for estimating IR (HOMA-IR) and beta-cell function from simultaneous fasting measures of insulin and glucose levels (3). In addition, the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), derived from logarithmically-transformed fasting plasma glucose (FPG) and insulin levels, has been proven to be a first-rate index of IR in comparison with clamp-IR (4).

Clinical investigators have been in search of more practical indexes that measure ISI comparable to that of the HEC. Such indexes of whole-body ISI, derived from plasma GLU and INS concentrations during OGTT, reflect both muscle and liver ISI. A novel assessment of IS from the OGTT was developed by Matsuda and DeFronzo, and is referred to as the Matsuda index. It is thought that the Matsuda index represents a composite of both hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin (5).

The aim of the present study was to establish which of the calculated indexes – homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) or the Matsuda index is the most reliable for assessing IR in women with MS and women with PCOS.

Materials and methods

The present study was conducted in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv. Seventy-four women with MS, aged 16-52 years (mean BMI $36,2 \pm 7,4$ kg/m²) and seventy-six women with PCOS, aged 16-35 years (mean BMI $26,1 \pm 5,7$ kg/m²) participated in the study. After an overnight fast, a standard OGTT (75 g glucose) was performed for all subjects. Blood samples were obtained 0, 60, 120 and 120 min

utes after glucose administration, for GLU and INS measurements. In all participants $HOMA-IR = \frac{GLU_0 \cdot (mmol/L) \times INS_0 \cdot (\mu IU/ml)}{22,5}$, $QUICKI = \frac{1}{\{\log(INS_0 \cdot (\mu IU/mL)) + \log(GLU_0 \cdot (mmol/L))\}}$ and $Matsuda = \frac{10000}{\sqrt{(GLU_0 \cdot (mg/dL) \times INS_0 \cdot (\mu IU/mL)) \times (\text{mean } GLU \cdot (mg/dL) \times \text{mean } INS \cdot (\mu IU/mL))}}$ were calculated. In order to determine the Matsuda index, we transformed all the glucose values from mmol/L to mg/dL (1 mmol/L = 18 mg/dL). We determined a presence of IR as $INS_0 > 12 \mu IU/mL$ and/or values of INS during OGTT $> 100 \mu IU/mL$ and/or $GLU_0 / INS_0 < 0,333$. Insulin was tested using a commercial kit for quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticle immunoenzyme analysis (MEIA) by means of AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity, $\delta 0,8$ mIU/mL; inter assay variation, $CV\% < 2,9$; intra assay variation, $CV\% < 5,3$. Serum levels of glucose were determined by standard GOD-POD method. The hormonal tests were performed on an Ax-SYM™ System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, USA) using commercial kits.

The diagnosis of MS was made according to the criteria of the International Diabetes Federation (Berlin, 2005), when central obesity as a mandatory component was present (waist circumference ≥ 80 cm for women Caucasians) in combination with two of the following abnormalities: elevated triglycerides $> 1,7$ mmol/L; low HDL-C $< 1,29$ mmol/L for women or specific treatment; high blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or treatment of diagnosed hypertension; increased fasting plasma glucose $\geq 5,6$ mmol/L or diagnosed type 2 DM/IFG. The diagnosis of PCOS was made according to the Rotterdam criteria (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), when two of the following three features were present: oligo- and/or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound examination (the presence of ≥ 12 follicles measuring 2-9 mm in diameter and/or ovarian volume > 10 cm³).

A comprehensive set of hormonal tests was performed in all study subjects (androgens, gonadotropins, estradiol, prolactin, TSH, free T₄, serum cortisol at 8 and 22 h) for diagnostic purposes and in order to exclude pregnancy and other available endocrine pathology: Cushing's syndrome, inherited adrenal hyperplasia, prolactinoma, hypo-/hyperthyroidism, hypopituitarism, hypogonadism, androgen-secreting tumors.

The statistical analysis was performed by SPSS version 21,0 for Windows. Statistical analysis with a receiver operating characteristic (ROC) scatter plot was used to calculate sensitivity and specificity for IR indexes. An IR index with perfect discrimination has a ROC plot that passes through the upper left corner

(100% sensitivity and 100% specificity). Therefore, the closer the ROC plot is to the upper left corner, the greater is the overall accuracy of the test. In order to establish an optimal cut-off value for a test, we used the optimal decision point from a ROC curve. A comparative analysis of clinical and metabolic parameters between the two groups of women was performed.

The results are presented as mean standard deviation (SD). Statistical significance was taken at level of $P < 0,05$.

Results

Clinical and metabolic characteristics of the studied PCOS and MS women are presented as mean \pm SD in Table 1. Sensitivity and specificity calculations based on IR with receiver operating characteristic curve analysis indicated that the Matsuda index had a higher sensitivity and specificity for measuring IR in women with MS as well as in women with PCOS (Fig.1 and Fig.2). The present Matsuda cut-off point for diagnosis of IR in women with MS was 5,63. The present Matsuda cut-off point for diagnosis of IR in women with PCOS was 5,60.

Discussion

Insulin resistance, a main feature of MS, is accepted to be a major risk factor in the etiology of T2DM, hypertension, dyslipidemia, atherosclerotic vascular disease, and may be a risk factor for coronary heart disease. Therefore, it is important to recognize IR in the pre-disease stage when therapeutic intervention is likely to be more successful than in manifest disease (6,7). PCOS is clinically characterized by anovulation and hyperandrogenism; it currently represents one of the most discussed and explored areas in reproductive medicine as this syndrome affects up to 10% of women of reproductive age. Although in past years the main requests to gynecologists by PCOS patients concerned an improvement of cause-related hyperandrogenism or a desire for pregnancy, it recently became evident that the metabolic alterations of the syndrome may have important implications for long-term health (8) Because most women with PCOS come to clinical attention when their glucose tolerance is still normal and the cardiovascular damage is presumably at an early stage, screening for IR would be crucial to identify those subjects at greater metabolic and cardiovascular risk thus allowing appropriate medical intervention.

Table 1. Clinical and metabolic characteristics of the studied groups.

Parameters	Groups of women	
	Women with MS n=74	Women with PCOS n=76
Age (years)	37,0 \pm 10,8	24,4 \pm 5,1 * * *
BMI (kg/m ²)	36,2 \pm 7,4	26,1 \pm 5,7 * * *
GLU 0' (mmol/l)	5,52 \pm 1,11	4,87 \pm 0,63 * * *
GLU 60' (mmol/l)	8,55 \pm 2,31	7,06 \pm 2,20 * * *
GLU 120' (mmol/l)	6,82 \pm 1,87	5,93 \pm 1,53 * *
INS 0' (μ U/ml)	11,42 \pm 5,53	9,18 \pm 5,57 *
INS 60' (μ U/ml)	85,60 \pm 57,39	79,22 \pm 68,72
INS 120' (μ U/ml)	57,59 \pm 43,65	56,12 \pm 49,93
HOMA-IR	2,88 \pm 1,70	2,08 \pm 1,51* *
QUICKI	0,34 \pm 0,03	0,36 \pm 0,03 * * *
MATSUDA	5,58 \pm 3,70	8,38 \pm 5,80 * * *

* - presence of significant difference, $P < 0,05$

* * - presence of significant difference, $P < 0,01$

* * * - presence of significant difference, $P < 0,001$

There are two groups of insulin sensitivity indexes:

1. Indexes calculated by using fasting plasma concentrations of insulin, glucose and triglycerides (HOMA-IR, QUICKI, McAuley index);

2. Indexes calculated by using plasma concentrations of INS and GLU obtained during 120 min of a standard OGTT (Matsuda, Belfiore, Cederholm, Avignon and Stumvoll index). For clinical uses HOMA-IR, QUICKI and Matsuda are suitable while McAuley, Belfiore, Cederholm, Avignon and Stumvoll index are suitable for epidemiological/research purposes (Table 2) (9).

Our study demonstrated that the Matsuda index had higher sensitivity and specificity for measuring IR compared to HOMA-IR and QUICKI. The Matsuda index is a novel method of assessing ISI which provides a reasonable approximation of whole-body ISI.

The OGTT ISI (composite) was calculated using both the data of the entire 3h OGTT and the first 2h of the test. The composite whole-body ISI (WBISI), developed by Matsuda and DeFronzo, is based on insulin values given in microunits per milliliter and those of glucose, in milligrams per deciliter (mg/dL) obtained from the OGTT and the corresponding fasting values. The WBISI index combines both hepatic and peripheral tissue ISI.

Table 2. Characteristics of the indexes of ISI/IR - HOMA-IR, QUICKI-index and Matsuda index

Method and formula	Normal values	Advantages	Disadvantages
HOMA-IR (GLU0'x INS0')/22,5	< 2,5	Simple, minimally invasive	ISI in subjects treated with insulin needs further validation
QUICKI-index 1{log (INS0' + log(GLU0'))}	> 0,382±0,007 - nonobese patients > 0,331±0,010 - obese patients > 0,304±0,007 - diabetic patients	Precise index of ISI, minimally invasive	Normal range to be established for each laboratory due to significant interlaboratory variations in insulin assay
Matsuda index: {10000/ $\frac{\sqrt{\text{GLU0}' \times \text{INS0}' \times \text{mean GLU} \times \text{mean INS}}}{\text{mean GLU} \times \text{mean INS}}$ }	> 4,3	Represents both hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin	Its correlation is very weak in diabetic patients

The Matsuda index (WBISI) has been examined being comparable with the insulin sensitivity index from the HEC test (5). In white postmenopausal women with varying degrees of glucose tolerance status the coefficients of the Matsuda index and the metabolic clearance rate (MCR) from Stumvoll were 0,74 and 0,75, respectively (10). In a study with obese Caucasian women with mean age 35, these two indexes were also significantly correlated with clamp index ($r=0,59$, and $r=0,51$, respectively) (11).

Although the HOMA-IR has been most frequently used as a reliable parameter in large-scale or epidemiological studies, some studies did not validate the use of simple HOMA in PCOS or general population (12-14). We also found the HOMA-IR was not the best parameter among fasting state data.

A cross-sectional study of Lorenzo et al., including 272 nondiabetic Finnish offspring of type 2 diabetes mellitus individuals (age 24-50 years, 55% female), aimed to examine the relation of surrogate and direct measures of IR to metabolic variables. The investigators found a stronger correlation of the Matsuda index with directly measured insulin sensitivity from the euglycemic hyperinsulinemic clamp test ($r=0,77$) than that of indexes derived from fasting measurements (fasting insulin, $r=0,72$, $P=0,011$) and HOMA-IR ($r=0,71$, $P=0,001$) (15).

The present study also showed that the Matsuda index cut-off point for diagnosis of IR in the investigated women with MS was 5,63. Furthermore, we confirmed a cut-off point of 5,60 for diagnosis of IR in the

PCOS women.

It has been considered that values of the Matsuda index ≥ 3 show lack of IR (16). Actually, 2,5 has been used to find subjects with IR in the USA (17). Takahara et al. in a study with 1596 healthy Japanese subjects showed that a Matsuda index $< 4,3$ indicates the presence of IR in Japanese people (18).

Conclusion

As a measure of IR among women with MS and women with PCOS, the Matsuda index is more reliable than simple fasting methods – HOMA-IR and QUICKI-index. We think that a further large study should be performed in order to confirm the cut-off values for the Matsuda index among healthy representatives (men and women) of the Bulgarian population. The results would be of great interest both for investigators and clinicians and would be useful for precise screening of subjects with IR as well as for prevention of metabolic and atherogenic complications.

Figure 1 ROC curves for indexes of IR in women with MS

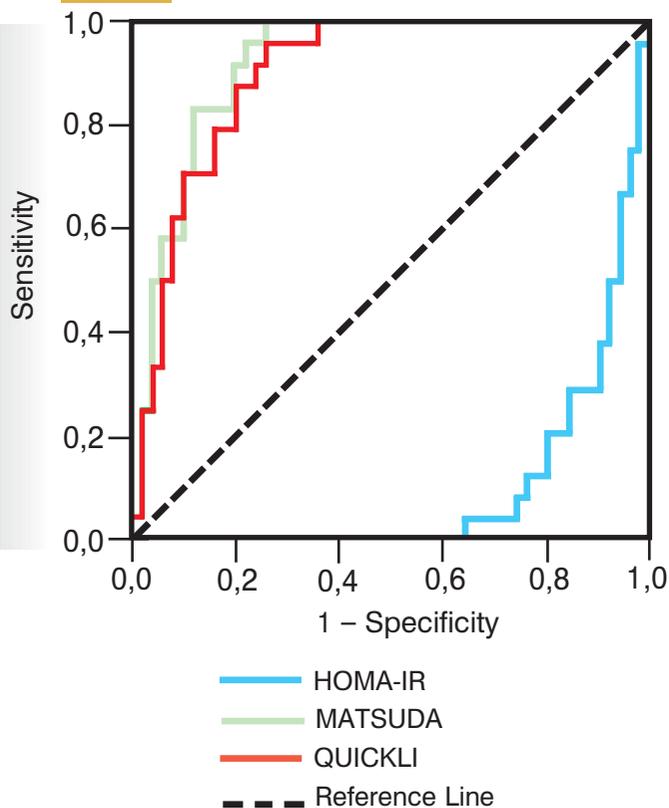
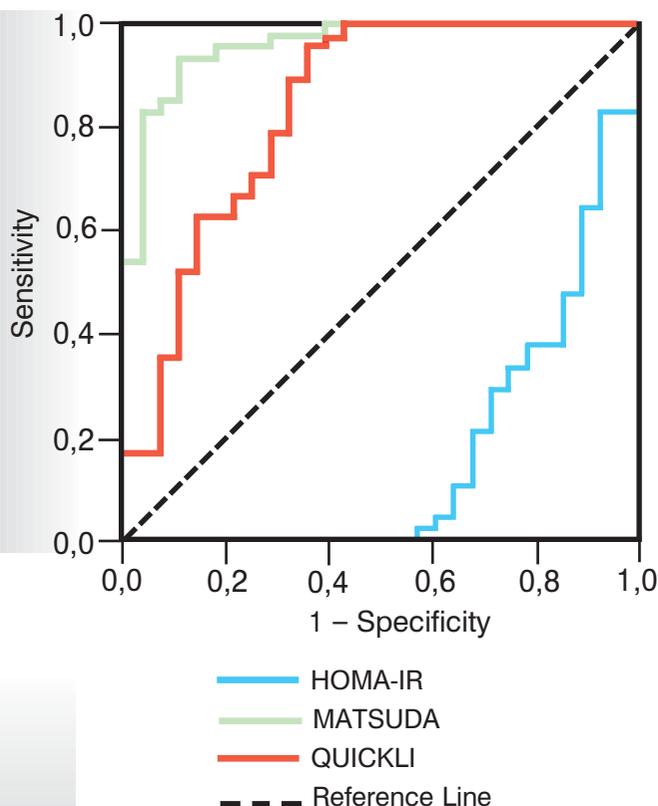


Figure 2 ROC curves for indexes of IR in women with PCOS



1. Koleva D, Orbetzova M, Atanassova P. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators of insulin resistance. *Folia Medica* 2013; 55(1): 23-32.

2. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): 500-503.

3. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.

4. Mather K, Hunt A, Steinberg H, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11): 5457-5464.

5. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1462-1470

6. Bray G. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2583-2589.

7. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(4): 801-815.

8. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome - a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinology* 1998; 12(4): 277-292.

9. Gutch M, Kumar S, Razi S, Gupta K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Ind J Endocrinol Metab* 2015; 19(1): 160-164.

10. Piche M, Lemieux S, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Weisnagel S. Measuring insulin sensitivity in post-menopausal women covering a range of glucose tolerance: comparison of indices derived from the oral glucose tolerance test with the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Metabolism* 2007; 56(9): 1159-1166.

11. Leonetti E, Iacobellis G, Zappaterreno A, Ribaud MC, Tiberti C, Vecci E, et al. Insulin sensitivity assessment in uncomplicated obese women: comparison of indices from fasting and oral glucose load with euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(6): 366-372.

12. Ciampelli M, Leoni F, Cicinelli F, Mansuco S, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1398-1406.

13. Anderson R, Hamman R, Savage P, Saad M, Laws A, Kades W, et al. Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. *Am J Epidemiol* 1995;142(7): 724-732.

14. McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis-Barned R, Temple L, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 460-464.

15. Lorenzo C, Haffner S, Stancakova A, Laakso M. Relation of direct and surrogate measures of insulin resistance to cardiovascular risk factors in nondiabetic Finnish offspring of type 2 diabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 5082-5090.

16. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus S, Stern M et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005, 54(2): 333-339.

17. Kernan W, Inzucchi S, Viscoli C, Brass L, Bravata D, Shulman G, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(6): 1431-1436.

18. Takahara M, Katakami V, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig* 2013; 4(4): 369-371.

Българско дружество по ендокринология

Национален симпозиум

„Костни промени при различни заболявания“

20-22 октомври 2016 г. – Пловдив

Такса правоучастие – 500,00 лева



РЕГИСТРАЦИОННАТА ТАКСА ВКЛЮЧВА:

- ✓ Хотелско настаняване – легло в двойна стая
- ✓ Сутрешна закуска
- ✓ Закуска при пристигането – 20. 10. 2016 г.
- ✓ Обеди – 21 и 22. 10. 2016 г.
- ✓ Вечеря „Добре дошли“ – 20 октомври 2016 г.
- ✓ Вечеря – 21 октомври 2016 г.
- ✓ Официална вечеря – 22 октомври 2016 г.
- ✓ Кафе - паузи
- ✓ Достъп до научните сесии и Сателитни симпозиуми
- ✓ Достъп до медицинската изложба
- ✓ Научна програма и резюмета
- ✓ Сертификат за участие от БЛС по места
(според изискванията на БЛС)

Превод на такса правоучастие
лично или чрез спонсор
по банков път:

Райфайзенбанк

IBAN: BG51RZBB91551004828459

BIC: RZBBBGSF

КЕЙ ЕНД УАЙ КОНСУЛТАНТС ООД

за Национален симпозиум

„Костни промени при различни заболявания“
20-22 октомври 2016 г. Новотел – Пловдив



Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

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

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past of future scientific events (congresses, symposia, etc.) in all fields of clinical Endocrinology.

The reviews are published in Bulgarian language with an abstract both in Bulgarian and English. The original papers and case reports are published also in both languages. Some original research papers may be published in Bulgarian only, depending on the content and the decision of the authors and the editors. Papers of non-Bulgarian authors are published in English with full of partial translation into Bulgarian, provided by the Editorial board.

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

c. Address of the corresponding author name, postal address (business or home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding it. All illustrations should be submitted as separate

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abbreviated in conformity with the latest edition of Index Medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page. Chapters of books are cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by „In:“, full title of the book, editors, publisher, town, year, first and last pages of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

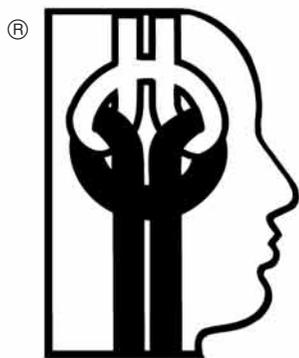
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

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

Адрес на редакционната колегия:

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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Главен редактор
Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен НИНОВ

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director Rumen NINOV

© **Cover&Design** Rumen NINOV

Технически секретар
Маргарита СЛАВЧЕВА
E mail: mora4a2@abv.bg

Technical secretary
Margarita SLAVCHEVA
E mail: mora4a2@abv.bg

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

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

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

• SCOPUS Elsevier
Bibliographic Databases (since
2001)

• EMBASE
• Bulgarian Citation Index
(since 1996)

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

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