



ISSN 1310-8131 (Print) ISSN 2683-0787 (Online)

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Болницата и Катедрата по ендокринология – основоположници на ендокринологията в България
The Hospital and the Department of Endocrinology – Founders of Endocrinology in Bulgaria
- Иммунологични аспекти в патогенезата на първичната надбъбречнокорова недостатъчност (Болест на Адисон)
Immunological Aspects in the Pathogenesis of Primary Adrenocortical Insufficiency (Addison's disease)
- Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – съвременни схващания и терапевтични възможности
Primary Aldosteronism and Other forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Concepts and Therapeutic Opportunities
- Връзка между изчислени сърдечно-съдов риск и бъбречен риск при пациенти със захарен диабет тип 2
Correlations Between Estimated Cardiovascular Risk and Renal Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

3/2024

Bulgarian Society of Endocrinology



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:
• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
• EMBASE • EBSCO
• Bulgarian Citation Index

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA
Главен редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Анелия Томова/Aneliya Tomova	Лидия Коева/Lidia Koeva
Анна-Мария Борисова/ Anna-Maria Borissova	Малина Петкова/Malina Petkova
Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova	Митко Митков/Mitko Mitkov
Георги Кирилов/Georgi Kirilov	Михаил Боянов/Mihail Boyanov
Живка Бонева /Zhivka Boneva	Нарцис Калева/Nartsis Kaleva
Здравко Каменов/Zdravko Kamenov	Пламен Попиванов/Plamen Popivanov
Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov	Радка Савова/Radka Savova
Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova	Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva
Катя Тодорова/Katia Todorova	Сабина Захариева/Sabina Zacharieva
Кирил Христов/ Kiril Hristozov	Филип Куманов/Philip Kumanov
	Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

M. Nordio (Rome)/М. Нордио (Рим)
G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)
J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)
B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн)
J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)
E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)
S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)
M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Магруг)

Съдържание**Историческа хроника**

- **Сабина Захариева**
Болницата и Катедрата по ендокринология – основоположници на ендокринологията в България 160

Обзори

- **Фейзулова-Сопаджиева, Айлин Г., Робева, Ралица Н., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**
Имунологични аспекти в патогенезата на първичната надбъбречнокорова недостатъчност (Болест на Адисон) 182
- **Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**
Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – съвременни схващания и терапевтични възможности 189

Оригинални статии

- **Боянов, Михаил А., Бакалов, Дениз Ю., Николов, Мирослав Ст., Замфирова, Десислава А.**
Връзка между изчислени сърдечно-съдов риск и бъбречен риск при пациенти със захарен диабет тип 2 201

Journal **Endocrinologia** volume XXIX, number 3/2024

Contents**Historical Chronicle**

- **Sabina Zacharieva**
The Hospital and the Department of Endocrinology – Founders of Endocrinology in Bulgaria 160

Reviews

- **Feyzullova-Sopadzhieva, Aylin G., Robeva, Ralitsa N., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**
Immunological Aspects in the Pathogenesis of Primary Adrenocortical Insufficiency (Addison's disease) 182
- **Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**
Primary Aldosteronism and Other forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Concepts and Therapeutic Opportunities 189

Original articles

- **Boyanov, Mihail A., Bakalov, Deniz Y., Nikolov, Miroslav St., Zamfirova, Desislava A.**
Correlations Between Estimated Cardiovascular Risk and Renal Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 208



*Българско дружество
по ендокринология*

**Национален симпозиум
„Ендокринни заболявания
и бъбрек“**

*10-12 октомври 2024
Гранд хотел Пловдив*

*Bulgarian Society
of Endocrinology*

**National Symposium
„Endocrine diseases
and kidney“**

*10-12 October 2024
Grand Hotel Plovdiv*

Болницата и Катедрата по ендокринология – основоположници на ендокринологията в България

Проф. д-р Сабина Захариева, дмн

The Hospital and the Department of Endocrinology – Founders of Endocrinology in Bulgaria

Prof. Sabina Zacharieva, PhD, DMSc





Акад. Иван Пенчев
Създател на Катедра по
ендокринология
Директор на НИЕГГ
1965-1974

На 2 октомври 1950 г. се основава Институт за специализация и усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ) и се разкриват 4 катедри, едната от които е Катедра по ендокринология и болести на обмяната с база II-ра вътрешна клиника. Това е първата специализирана структура по ендокринология в България. За ръководител на катедрата е определен доц. д-р Иван Георгиев Пенчев, по-късно професор, академик, който е един от петимата основатели на ИСУЛ. През 1962 г. проф. Ив. Пенчев е избран за член-кореспондент на Българската Академия на науките (БАН), а през 1967 г. за академик и ръководител на Медико-биологичното отделение към БАН, чиято база става Клиниката по ендокринология.

Това е голямо признание и резултатът не закъснява. Авторитетът, научната продуктивност и отгадеността на акад. Ив. Пенчев са предпоставка за следващия етап от развитието на специалността и прерастване на Клиниката по ендокринология в болница. През 1964 г. се създава Научноизследователски институт по ендокринология, а през 1965 г. Клиниката по ендокринология и другите структури на Института са пребазирани в сградата на бившата Еврейска болница на ул. „Дамян Груев“ № 6 (тогава ул. „Христо Михайлов“).

Дава се начало на специализирана болница и самостоятелна катедра по ендокринология към ИСУЛ с ръководител акад. Иван Пенчев. Болницата има общо 100 легла и няколко профилирани отделения, организационно-методичен сектор, консултативна поликлиника и лаборатории.



Трансформациите ...

През 1972 г. се създава Медицинска академия, в рамките на която се формира Научен институт по ендокринология, геронтология и гериатрия (НИЕГГ) с Катедра по ендокринология и Отдел по геронтология и гериатрия. Първ Директор на НИЕГГ е проф. Панайот Коларов, следван от проф. Ема Бозаджиева (1976 – 1985), а по-късно от проф. Драгомир Коев (1985-2002). През този период, с усилията на проф. Е. Бозаджиева, базата на Института се разширява чрез присъединяване на сградата на бул. „Дамян Груев“ 8-а. Това позволява увеличаване на легловия фонд до 136 легла, включително създаване на Клиника по ендокринна хирургия с 36 легла и на Център за хемодиализа на диабетно болни.

През 1990 г. болницата се преименува в „Държавна университетска болница по ендокринология и геронтология“ (ДУБЕГ) с университетска структура „Клиничен център по ендокринология и геронтология“ (КЦЕГ).

През 2001 г. болницата се регистрира като търговско дружество „Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология (СБАЛЕНГ) „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД.

През 2006 г. има нова пререгистрация - „Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология (УСБАЛЕ) „Акад. Иван Пенчев“ - ЕАД.

Директорите



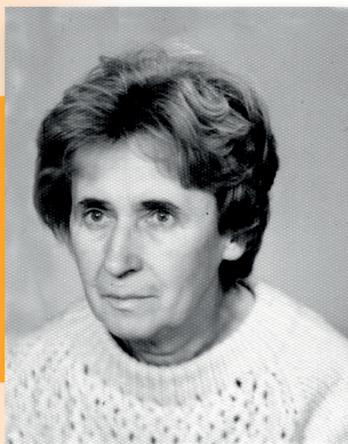
Акад. Иван Пенчев

Създател и първи директор
на НИЕГГ
1965-1974



Проф. д-р Панайот Коларов

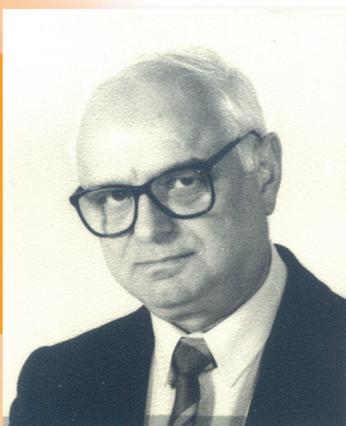
1974-1976



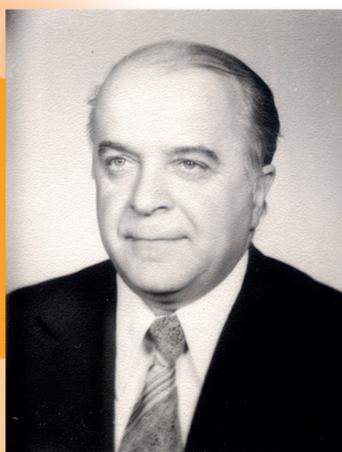
Проф. д-р Ема Бозаджиева, дмн

1976-1985

Директорите



**Проф. д-р Драгомир Коев, дмн
1985-1993**



**Проф. д-р Георги Дашев, дмн
1993-2005**



**Проф. д-р Сабина Захариева, дмн
2006-2024**



Битка за оцеляване... и ново начало

През 2009 г. УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“- ЕАД и КЦЕГ са пребазирани в сградата на „Майчин дом“ на ул. „Здраве“ №2 и получават възможност да извършват своята дейност при много по-добри условия, прилагайки най-съвременни технологии в диагностично-лечебния процес, учебно-преподавателската и научно-изследователската работа.



Откриването – май 2009 г.





Изминали са 15 години от пребазирането ...

Болницата и катедрата се развиват паралелно.

Болницата и Катедрата по ендокринология – основоположници на ендокринологията в България.

Още от основаването си, Катедрата към ИСУЛ и впоследствие самостоятелният Клиничен център, организира и провежда следдипломна специализация и усъвършенстване на лекарите по ендокринология от цялата страна. Създава се българска ендокринологична школа („школата на Пенчев“), която намира признание и извън пределите на страната. В продължение на 75 години Катедрата по ендокринология създава стотици специалисти и се утвърждава не само като университетско звено в структурата на Медицински университет – София, но като гръбнак на българската ендокринология, място, където се извършва лечебно-диагностична, преподавателска и научна дейност на световно ниво. За това свидетелстват редицата международни признания.

В различно време от основаването на Катедрата по ендокринология/КЦЕГ са работили и са дали своя принос в развитието на Катедрата изявени преподаватели – професори, доценти и асистенти:

проф. Александър Попов, проф. Асен Цанев, проф. Панайот Коларов, проф. Ема Бозаджиева, проф. Върбан Върбанов, проф. Георги Папазов, проф. Димитър Андреев, проф. Любомир Дянков, проф. Михаил Протич,

проф. Стоян Докумов, проф. Тодор Стайков, проф. Тотка Станкушева, проф. Георги Дашев, проф. Любен Сираков, проф. Стефан Миланов, проф. Алевтина Малеева, доц. Бушка Захариева, проф. Страшимир Зографски, проф. Иван Мендизов, проф. Лукан Симеонов, проф. Михаил Гаврилов, проф. Никола Колебинов, проф. Пенка Генкова, проф. Връбка Орбецова, проф. Лиляна Сомова, проф. Павлина Ангелова, проф. Юлияна Попова, доц. Мария Андреева, доц. Недялка Обчарова, проф. Атанас Щерев, доц. Георги Бърлиев, доц. Георги Чавраков, доц. Димитър Страшимиров, доц. Стефан Дицов, доц. Костагин Полонов, доц. Мария Ночева, доц. Маргарита Разпопова, доц. Никола Търколев, проф. Сабина Захариева, проф. Анна-Мария Борисова, проф. Филип Куманов, проф. Георги Кирилов, доц. Анелия Томова, доц. Илиана Атанасова, проф. Мария Орбецова, доц. Таньо Сечанов, доц. Ненчо Ненчев, г-р Станимира Тодорова, г-р Наталия Велева, г-р Радка Балева и др.

Академичен състав на Катедрата по ендокринология понастоящем:

4 професори (проф. Цветалина Танкова, проф. Русанка Ковачева, проф. Димитър Чаръкчиев, проф. Радина Иванова),

5 доценти (доц. Атанаска Еленкова, доц. Александър Шинков, доц. Ралица Робева, доц. Невена Чакърова, доц. Румяна Димова),

6 главни асистенти (г-р Владимир Василев, г-р Йоанна Матрозова, г-р Калин Виденов, г-р Грета Грозева, г-р Мария Бояджиева, г-р Силвия Въндева),

4 асистенти (г-р Емил Начев, г-р Анелия Нанкова, г-р Мария Стойнова, г-р Инна Димитрова)

4 редовни докторанти (г-р Теодора Каменова, г-р Лора Лилова, г-р Мартина Салкова, г-р Инна Янкова)



Ръководители на университетската структура – Клиничен център/Катедра



Акад. Иван Пенчев
Създател на Катедра
по ендокринология
Ръководител на КЦЕГ
1965-1974



Проф. Панайот Коларов
Ръководител на КЦЕГ
1975-1978



Проф. Ема Бозаджиева
Ръководител на КЦЕГ
1979-1984



Проф. Драгомир Коев
Ръководител на КЦЕГ
1985-1993



Проф. Боян Лозанов, гмн
Ръководител на КЦЕГ
1993-2000



Проф. Сабина Захариева, гмн
Ръководител на КЦЕГ
2000-2016



Чл. кор. Проф.
Цветалина Танкова, гмн
Ръководител на КЦЕГ/КЕ от 2016
Заместник ректор, МУ-София

Болницата и Катедрата по ендокринология – принос към практическата ендокринология, към организацията на ендокринологичната помощ в България и към научните изследвания в областта на ендокринологията.

Приносите на акад. Иван Пенчев като организатор, стратег и визионер са многобройни. По негова инициатива и с активното участие на сътрудниците на катедрата се изгражда широка мрежа от специализирани отделения и ендокринологични кабинети в страната. Създават се необходимите кадри и взаимовръзки за провеждане на дългосрочна и целенасочена здравна политика по отношение на най-разпространените и социалнозначими ендокринно-обменни заболявания.

При създаването на болницата се формират следните отделения със съответни ръководители:

- Диабетно (проф. Ал. Попов, проф. Д. Андреев)
- Тиреоидно (проф. Георги Папазов, проф. Върбан Върбанов),
- Надбъбречно-хипофизно (проф. Панайот Коларов, проф. Асен Цанев),

- Сектор по Ендокринна хирургия (проф. Страшимир Зографски),
- Сектор по Ендокринна гинекология (проф. Стоян Докумов),
- Сектор по Андрология (проф. Панайот Коларов, д-р Дойчин Панайотов, проф. Михаил Протич – тогава главен асистент),
- Организационно-методичен сектор (проф. Тодор Стайков) с консултативна поликлиника (д-р Емилия Караджова).

Създават се допълнително структури, които са предпоставка за фундаментални изследвания:

- Рентгенов сектор (проф. Любомир Дянков)
- 8 специализирани лаборатории:
- Газово-енергетична обмяна (проф. Върбан Върбанов),
- Радиоизотопна лаборатория (доц. Яна Димитрова, доц. Маргарита Разпопова),
- Стероидна лаборатория (проф. Любен Сираков, доц. Стоян Маровски),
- Лаборатория за тиреоидни и белтъчни хормони (проф. Стефан Миланов),
- Лаборатория по патоморфология (проф. Георги Дашев),
- Лаборатория по микробиология (доц. Стефан Дицов),
- Генетика и имунология (проф. Пенка Генкова),
- Експериментална ендокринология с вивариум (доц. Димитър Страшимиров).

Началото на научната дейност са мащабни епидемиологични проучвания.

Новите структури на болницата, модерно оборудвани, с високо квалифициран щат от специалисти по клинична и експериментална ендокринология дават мощен стимул и възможности за лечебна дейност и научни разработки.

През 1956 г. акад. Ив. Пенчев създава „Научна група за проучване на гушавостта“, която организира първите епидемиологични проучвания за ендемична гуша в България с участие на лекари и специалисти от здравната мрежа в страната.

- В периода 1953 -1957 г. са обхванати над 1 милион ученици на възраст 7-18 г. от 4085 селища в цялата страна.

- Изработена е карта за йодния дефицит и разпространението на гушавостта, в която се очертава облика на ендемията като един от водещите медико-социални проблеми.

- През 1958 г. по инициатива на доц. Ив. Пенчев се приема Национална програма за профилактика на ендемичната гуша. По негово предложение излиза Постановление на Министерски съвет на НРБ за йодиране на солта. За това постижение акад. Ив. Пенчев, проф. Георги Папазов и проф. Върбан Върбанов получават „Димитровска награда“.

- Проучванията върху ендемичната гушавост и йодния дефицит са продължени в периода 1986 – 1991 г., като са обхванати над 9000 жители в Пиринския и Родопския ендемични райони. Резултатите стават основа за разработване на нова стратегия за превенция на йод-дефицитните заболявания у нас, съобразена с новите концепции на международните организации (СЗО, ICCIDD).

- През 1954 г. доц. Ив. Пенчев прави хабилитационен труд на тема „Предиабет“. През 1969 г. акад. Пенчев създава „Научна група за изучаване на диабета“,

която е на щат към БАН и е с база Катедрата по ендокринология.

- Захарният диабет се приема като болест на компенсацията с две фази: компенсирана (преддиабет) и декомпенсирана (диабет).

- Изследванията са насочени към предклиничната фаза на захарния диабет (преддиабет) и развитието на микросъдови усложнения в тази фаза.

- За първи път в света се установяват анти-инсулинови антитела при захарен диабет тип 1, което е върхово постижение доказващо аутоимунната същност на този тип диабет (докладвано на международен Симпозиум в БАН, 1969 г.).

Болница и Катедра – водещ център за следдипломно обучение и квалификация на лекари в областта на ендокринологията в България.

НИЕГГ се утвърждава като водещ за страната лечебно-диагностичен, научно-изследователски и университетски център за следдипломно обучение и квалификация на лекари в областта на ендокринологията. През този период Центърът е включен и в системата на университетското образование на студенти и стажанат-лекари, организира курсове за студенти. Активна дейност развива студентският кръжок по ендокринология с ръководител доц. Недялка Овчарова.

Акад. Ив. Пенчев активно стимулира научното развитие на своите сътрудници, като много от тях са изпратени на дългосрочни специализации във водещи чуждестранни университети и научни центрове в Европа и САЩ. Голяма част от учениците на акад. Ив. Пенчев впоследствие оглавяват основни ендокринологични структури и продължават делото му.

Болницата и катедрата имат съществен принос за практическото здравеопазване и за развитие на науката у нас.

Утвърждават се традициите от предшестващия период и се осъществяват функциите на болницата като национален център по ендокринология, координиращ методичния контрол на здравната мрежа и провеждането на целенасочена здравна политика по отношение социалнозначимите ендокринно-обменни заболявания – захарен диабет, тиреоидни заболявания, ендокринно-половата патология.

През 1991 г. Министерството на здравеопазването приема Национална програма за ликвидиране на гушавостта и йод-дефицитните заболявания като социално значим проблем до 2000 година, която е включена в общоевропейските програми на СЗО. Проф. Боян Лозанов, заедно с екипа на Клиниката по тиреоидни заболявания и сътрудници от други звена продължава работата на предшественниците си по този социално-значим проблем. През 2007 г. България е обявена от Световната здравна организация за страна, ликвидирала йодния дефицит.

През периода 1997-2000 г. е реализирана българо-датска програма за обучение на пациенти със захарен диабет в България, в рамките на която са разкрити 56 центъра за обучение в големите градове на страната, като водеща роля играе екип от Клиниката по диабетология с ръководител проф. Драгомир Коев.

С оригинален характер и с важно научно-практическо значение са приносите в областта на аутоимунните тиреоидни заболявания (Базедова болест, ендокринна офталмопатия, тиреоидит на Хашимото) (проф. Боян Лозанов,

проф. Пенка Генкова), хирургичното лечение на рецидивните струми, патоморфологичните и клиничните особености на злокачествените новообразувания на щитовидната жлеза (проф. Страшимир Зографски, проф. Иван Мендизов). Международно признание имат приносите на проф. Стоян Докумов, основател на акушеро-гинекологичната ендокринология в България, по проблемите на овариалната хиперандрогения, както и проучванията на проф. Панайот Коларов и сътр. върху патологията на мъжката гонада. Първите изследвания върху ин-витро фертилизацията (опити с пунктиране на яйчникови структури под ехографски контрол) са направени от проф. Атанас Щерев (ученик на проф. Докумов) и екип през 90-те години. Благодарение на пионерското усърдие и упорития труд на проф. Щерев тази методика е доразвита от неговия екип в други бази и в наши дни тя вече се прилага като успешна възможност за лечение на безплодие, съобразно най-високите европейски и световни стандарти.

Осъществени са комплексни проучвания от проф. Ема Бозаджиева и сътр. върху клиничните и патоморфологичните особености на синдрома на Кушинг, ендокринните хипертонии, както и върху клинично-лабораторните характеристики и хирургичното лечение на хормонално активните надбъбречни и хипофизни тумори. С приносен характер и международна известност са проведените проучвания върху рентгеновите изобразителни методи в диагностиката на ендокринните заболявания (проф. Любомир Дянков).

Принос в съвременните схващания за патогенезата на захарния диабет са иновативните изследвания върху инсулинова чувствителност с изкуствен ендокринен панкреас (Биостатор) (проф. Анна-Мария Борисова), инсулинови рецептори (проф. Цветалина Танкова), антиостровни и анти-инсулинови антитела (доц. Илиана Атанасова).



Проф. Георги Кирилов

Сред иновативните диагностични методи са тези, разработени в хормоналната лаборатория под ръководството на проф. Георги Кирилов – функционални тестове на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, определяне на активен ренин, на уринни и плазмени метанефрини, динамични функционални изследвания на растежната ос, определяне на стероидни хормони в слюнка, свободен кортизол в урина, изследване на макропролактин, костни маркери и серумни тиреоидни туморни маркери. Значителна част от научните проекти и докторантури са реализирани благодарение на колаборацията с ръководеното от проф. Кирилов звено.

През 90-те години е извършено най-широкомасщабното (с обхващане на 6500 деца и младежи) изследване на физическото и половото развитие под ръководството на проф. Филип Куманов.

Доц. Мария Андреева, ръководител на Клиниката по хипоталамо-хипофизни, надбъбречни и гонадни заболявания (1984-2000 г.) изгражда архив на болните с тумори на хипофизата и надбъбречните жлези, обхващащ период от над 50 години. Този богат архив става основа за създаването на регистър на хипофизните и надбъбречните тумори.

Под ръководството на проф. Анна-Мария Борисова (Председател на Българското сдружение по ендокринология), през периода 2007 – 2012 г. са извършени за първи път у нас мащабни епидемиологични проучвания върху болестността и епидемиологичната характеристика на захарния диабет, тиреоидните заболявания, дефицита на витамин Д и костно-метаболитните заболявания (постменопаузална и старческа остеопороза).

През следващите години (главно след 2000 г.) се утвърждават и доразвиват следните клиници и лаборатории:

- Клиника по диабетология (проф. Драгомир Коев, доц. Недялка Овчарова, проф. Цветалина Танкова)

- Клиника по тиреоидология и минерален костен обмен (проф. Боян Лозанов, проф. Анна-Мария Борисова, проф. Русанка Ковачева)

- Клиника по хипоталамо-хипофизни, надбъбречни и гонадни заболявания (доц. Мария Андреева, проф. Сабина Захариева, проф. Филип Куманов, доц. Атанаска Еленкова)

- Клиника по ендокринна хирургия (проф. Иван Мендизов, доц. Таньо Сечанов, г-р Калин Видинов, г-р Георги Ганчев, проф. Георги Тодоров)

- Консултативна поликлиника (проф. Тодор Стайков, г-р Станислав Хубавешки, доц. Анелия Томова, г-р Мария Бояджиева)

- Център за хемодиализно лечение на диабетно болни (г-р Кирил Тодоров, доц. Ненчо Ненчев)

- Клинична лаборатория (проф. Павлина Ангелова, г-р Савелия Минкова, г-р Лилия Ташкова, г-р Мария Коцева)

- Хормонална лаборатория (проф. Георги Кирилов)

- Лаборатория по имунология и цитогенетика (доц. Илиана Атанасова),

- Лаборатория по патоморфология и цитология (проф. Георги Дашев, проф. Рагина Иванова)

- Рентгеново отделение (проф. Любомир Дянков, г-р Огнян Стоянов)

- Радиоизотопна лаборатория (доц. Георги Бърлиев, доц. Маргарита Радева).

Настоящето ...

Първа клиника – Клиника по хипоталамо-хипофизни, надбъбречни и зонадни заболявания

Единствената клиника в България, профилирана по тези редки заболявания. В последните 30 години се утвърждава направлението ендокринни хипертонии, като се въвеждат нови диагностични методи и се провеждат популационни проучвания. Съвместно с хормоналната лаборатория (проф. Г. Кирилов) се проучва ролята на редица пресорни и депресорни хормонални и хуморални фактори в патогенезата на феохромоцитом, синдром на Cushing и първичен алдостеронизъм.

Ръководство на Първа клиника



Доц. г-р Мария
Андреева



Проф. г-р Сабина
Захариева



Проф. г-р Филип
Куманов



Доц. г-р Атанаска
Еленкова

Отделението по медицинска информатика под ръководството на проф. Димитър Чаръкчиев, в рамките на университетски и национални научни проекти, разработва електронна база данни на болните с хипофизни и надбъбречни тумори. Към 2020 г. Базата данни вече съдържа медицинските записи на всички визити (хоспитализации и амбулаторни прегледи) на над 4000 пациенти, от които: 792 пациенти с акромегалия, 1606 болни с пролактином, 683 болни със синдром на Кушинг, 525 с хормононесекретиращи хипофизни аденоми, 250 с първичен алдостеронизъм, 225 пациенти с феохромоцитом/параганглиом и 800 пациенти с други надбъбречни тумори. Резултатите са обобщени в публикации в престижни списания. Голяма част от данните влизат в европейски и световни метаанализи на редки заболявания (проф. Захариева, доц. Еленкова).

Българският екип под ръководството на проф. Сабина Захариева има основен принос в изграждането на европейските мрежи за диагноза и лечение на синдрома на Кушинг (регистър ERCUSIN, проект MISSION), акромегалия и гигантизъм (регистър LAS), редки причини за хипопитуитаризъм и инсулиден диабет (проект HEROS) и агресивни хипофизни тумори (проект AMORE). Пациентите с феохромоцитом са включени в регистъра на Европейската мрежа за изучаване на надбъбречните тумори (ENS@T). Лекарите от Първа клиника участват в основните работни групи на ENS@T за феохромоцитом/параганглиом (PHEO), аденом

на Кон (АРА), неалдостерон продуциращи надбъбречни аденони (NAPACA) и надбъбречен карцином (ACC).

От м. април 2016 г. в колаборация със специалисти от Университетска болница по педиатрия, София и УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ (неврохирурзи, лечебно-терапевти и специалисти по образна диагностика) е одобрен от МЗ и утвърден на национално ниво Експертен център за диагностика и лечение на редки ендокринни заболявания със седалище в УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната, с ръководител проф. Захариева. Три месеца по-късно центърът е одобрен за член на Европейската Референтна Мрежа за Редки Ендокринни Заболявания (Endo-ERN) в три субгрупи заболявания (хипофизни тумори, вроден хипопитуитаризъм и генетични синдроми, включващи ендокринни тумори), обособени в две работни групи – MTG4 (Genetic Endocrine Tumor Syndromes) и MTG6 (Hypothalamic & Pituitary Conditions) (доц. Еленкова).

Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната се утвърди като един от големите европейски центрове по заболяванията на хипофизата и надбъбречните жлези. Признание за това е спечеленото домакинство на София на 16-ти европейски конгрес на ENEA през 2014 г. Под ръководството на проф. С. Захариева са проведени 4 международни експертни срещи по редки ендокринни заболявания в София – през 2016, 2017, 2018 и 2019 г.

В първа клиника се осъществяват редица научни проекти в областта на гонадните заболявания – синдром на поликистозните яйчници, дисфункция на яйчниците и тестисите, ендокринно обусловен стерилитет, интерсексуални състояния, нарушения в пубертетното развитие, преждевременна овариална недостатъчност, ранна менопауза.

На базата на мащабни трансверзални и лонгитудинални проучвания върху половото развитие на български момчета, са изработени собствени норми за растеж и полово развитие (проф. Куманов). Резултатите са публикувани в монографията „Ендокринология на мъжката репродуктивна система“. Изготвена е и цялостна англоезична монография върху проблемите на пубертета под редакцията на проф. Куманов, с участието на едни от най-изтъкнатите специалисти в тази област, публикувана от издателство Springer под заглавие: „Puberty – Physiology and Abnormalities“.

Екипът, специализиран в областта на гонадните заболявания, участва в Европейски инициативи, свързани с хипогонадотропния хипогонадизъм и нарушенията на половото развитие (COST Action BM1105, DSDnet). По проблемите на гонадната патология са осъществени международни контакти с водещи екипи в Европа и САЩ и са реализирани много публикации в престижни списания (проф. Куманов, доц. Томова, доц. Робева).

Първа клиника в работна обстановка



Втора клиника – Клиника по диабетология

Единствената в България специализирана клиника за захарен диабет. Клиниката е водещ център в страната за обучение на хора със захарен диабет, създаден през 1993 г., след специализации на членовете на екипа във водещи центрове на СЗО. На базата на центъра са създадени още 56 центъра за обучение в рамките на Българо-Датската програма за обучение на хора със захарен диабет в периода 1997-2000 г. (проф. Д. Коев, проф. Ц. Танкова, г-р Г. Даковска, г-р П. Козловски).

Ръководители на Втора клиника



Проф. г-р Драгомир
Коев



Доц. г-р Недялка
Обчарова



Чл. кое. проф. г-р
Цветалина Танкова

Основни активности и постижения:

- Клиниката е център на Международната диабетна федерация (IDF) за диабетни грижи и за обучение при захарен диабет от 2018 г.
- Водещ център в страната за скрининг и превенция на предиабет и захарен диабет. От 2006 г. е разработена стратегия, валидиран е въпросник за българска популация и са скринирани над 10 000 лица с повишен риск (проф. Ц. Танкова, доц. Н. Чакърова, доц. Р. Димова)
- Водещ център в страната за приложение на технологии при захарен диабет – инсулинови помпи, сензори за продължително мониториране на нивото на глюкозата, затворени системи (проф. Ц. Танкова, доц. Н. Чакърова, доц. Р. Димова, г-р П. Царкова)
- Водещ център за профилактика и лечение на диабетно стъпало (проф. Ц. Танкова, г-р Г. Даковска, г-р А. Тодорова)
- Водещ център в страната в областта на захарен диабет при бременност – разработена стратегия за скрининг и проследяване на жени с гестационен захарен диабет (проф. Ц. Танкова, г-р М. Бояджиева, доц. Н. Чакърова, доц. Р. Димова)
- Въведени нови критерии за оценка на глюкозен толеранс в рамките на съвместен проект с Европейската федерация за изучаване на диабета (EFSD) (доц. Р. Димова)
- Въведени функционални, имунологични и генетични изследвания за определяне типа на захарния диабет и съпътстващи аутоимунни заболявания (проф. Ц. Танкова, г-р Г. Грозева, доц. Н. Чакърова, доц. Р. Димова)

- Задълбочено изследване на автономна и периферна нервна дисфункция при предиабет (доц. Р. Димова)
- Най-голямо признание - участие на проф. Ц. Танкова като автор в разработването на глобалните Американско-Европейски препоръки за лечение на захарен диабет тип 2 през 2022г.
- Проведени три курса за следдипломно обучение по захарен диабет на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) с участници от 28 страни – 2015, 2017, 2019 г.
- Участие в ръководни структури на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) (проф. Ц. Танкова, доц. Р. Димова)

Втора клиника в работна обстановка



Трета клиника – Клиника по тиреоидни и костни метаболитни заболявания

Ръководители на Трета клиника



Проф. д-р Георги Папазов



Проф. д-р Боян Лозанов



Проф. д-р Анна-Мария Борисова



Проф. д-р Русанка Ковачева

Екипът на клиниката, ръководен от проф. Анна-Мария Борисова осъществи за първи път у нас вече цитираните епидемиологични проучвания (2006, 2012) върху болестността и характеристиката на социално-значими заболявания.

Клиниката е основен участник и изпълнител на Национална програма за борба с остеопорозата под егидата на МЗ (разпространение, фармакоикономическа оценка, препоръки за реимбурсация на лечението).

Под ръководството и с прякото участие на проф. Русанка Ковачева са въведени и утвърдени в клиничната практика важни диагностични методи, които коренно променят диагностичния алгоритъм и терапевтичния подход:

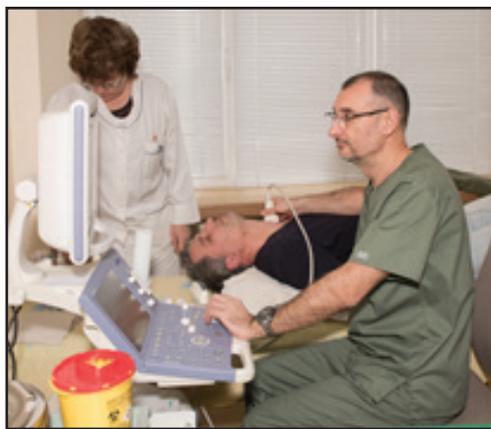
- Ехографска диагноза и диференциална диагноза на възлите на щитовидната и паращитовидните жлези и на лимфните възли в шийната област
- Тънкоиглена биопсия без аспирация под ехографски контрол с цитологично изследване
- Проф. Ковачева въвежда склерозирането с абсолютен алкохол на кистични и смесени възли като алтернатива на хирургичното лечение.
- Колективът на проф. Ковачева разработи алгоритъм за проследяване на пациентите с тиреоиден карцином. В случаите на единични метастатични лимфни възли се въведе извършването на склерозиране с абсолютен алкохол, което е ефективна алтернатива на оперативното им отстраняване.
- През последните 10 години, проф. Ковачева и нейният екип, в сътрудничество с френската компания Тераклион, въведе провеждането на термоаблация с фокусиран ултразвук (HIFU) на доброкачествени възли на щитовидната жлеза, аденоми на паращитовидни жлези, фиброаденоми на млечната жлеза
- Това превърна УСБАЛЕ в специализиран европейски център за приложение на новата технология и за обучение на специалисти в тази област.
- Клиниката е единствен център в страната за извършване на лазерна термоаблация на доброкачествени възли на щитовидната жлеза

• По отношение на аутоимунните тиреоидни заболявания, под ръководството на проф. Ковачева беше доразвито и осъвременено лечението и проследяването на пациентите с ТАО, съответстващи на стандартите на Европейската Тиреоидна Асоциация.

Млади учени от колектива на проф. Ковачева работят по проблемите на

- тиреоидна дисфункция и сърдечно-съдов риск;
- тиреоидна дисфункция и бременност;
- диагноза, лечение, проследяване и качество на живот на пациенти с диференциран тиреоиден карцином;
- първичен хиперпаратиреоидизъм и неговите усложнения
- проблемите на първичната и вторична остеопороза – диагноза, лечение, първична и вторична профилактика.

Трета клиника в работен режим



Клиника по ендокринна хирургия

В Клиниката по ендокринна хирургия се оперират пациенти с Базедова болест, нодозна струма, карцином на щитовидната жлеза, хиперплазия, аденоми и карциноми на паращитовидните жлези, тумори на надбъбречните жлези. Така се затваря цялостният диагностично-лечебен процес, като оперираните пациенти в повечето случаи продължават да се контролират в съответната терапевтична клиника. Клиниката разполага със съвременна апаратура за ендоскопски операции, както и с необходимата апаратура и консумативи за осъществяване на най-ефективните бариатрични операции.

- Ретроперитонеалната ендоскопска адреналектомия е въведена в практиката през 1994 г., а две години по-късно през 1996 г. вече се прилага и в България, за първи път от екипа на проф. Георги Тодоров – Началник на Клиниката по ендокринна хирургия.

- В Клиниката се осъществяват ендоскопски адреналектомии и постоперативно проследяване на всички пациенти, показани за това състояние съгласно съвременните стандарти за лечение.

- Бариатричната хирургия е доказано най-ефективното и трайно лечение при болестно затлъстяване и диабет тип 2. Операциите се извършват изцяло по миниинвазивен път с методите на лапароскопската хирургия.

- Възстановяването на пациентите е бързо.

- Клиниката по ендокринна хирургия разполага с подготвен и опитен екип, както и с необходимата апаратура и консумативи за осъществяване на най-ефективните бариатрични операции.



Проф. д-р Георги Тодоров гм
Началник на Клиника
по хирургия



Доц. Маргарита Атанасова гм
специалист Анестезиология и
интензивно лечение



Доц. Георги Ганчев
Зам. началник на
Клиника по хирургия



Д-р Димитър Табаков
специалист
по Обща хирургия



Д-р Калин Видинов
Обща гръдна хирургия
Д-р Гергана Иванова - специалист
Анестезиология и интензивно
лечение



Д-р. Иван Пунчев
специалист
Обща хирургия

Катедра по ендокринология – научна, преподавателска и експертна дейност.

Научно-изследователска дейност на Катедра по ендокринология.

• Работи се по множество научни проекти, финансирани от различни източници: СМН, МУ-София; ФНИ; Европейската комисия; Хоризонт Европа – JARDIN (редки заболявания); Национални научни програми.

В рамките на изпълнение на проект BG-RRP-2.004-0004-C01: „Стратегическа научноизследователска и иновационна програма за развитие на Медицински университет, София“, финансиран от Национален план за възстановяване и устойчивост на базата на Катедрата по ендокринология, работят две научно-изследователски групи в областта на захарния диабет и редките ендокринни заболявания, като финансирането е в размер на 2 800 000 лв.

Преподавателска дейност на Катедра по ендокринология

• Обучават се български и чуждестранни студенти по медицина,
• В следдипломното обучение (СДО) са включени специализанти по ендокринология и болести на обмяната, по различни раздели на вътрешните болести и други специалности

• 5 основни СДО курса и 11 тематични СДО курса

Издадоха се 4 тома на Учебник по ендокринология под редакцията на проф.

д-р Сабина Захариева, гмн

„Заболявания на надбъбречните жлези“ (С. Захариева, 2012),

„Хормонална и функционална диагностика на ендокринните заболявания“ (Г. Кирилов, 2012),

„Нарушения в минералната обмяна и костни метаболитни заболявания“ (А-М. Борисова, 2012)

„Захарен диабет“ (Ц. Танкова, 2013).

Експертна дейност в областта на ендокринологията, осъществявана от представители на болницата и катедрата.

- Експертна, консултантска дейност на институции и органи на управление
- Национален консултант по ендокринология – проф. С. Захариева, проф. А-М. Борисова
- Главен координатор на Експертен съвет по ендокринологи и болести на обмяната (МЗ) – проф. С. Захариева, проф. Ц. Танкова
- Външни експерти на НЗОК – проф. С. Захариева, проф. Ц. Танкова
- Външен експерт на СЗОК – проф. Ц. Танкова
- Борд по ендокринология на БЛС – Председател проф. Р. Ковачева
- Експерти на Европейската комисия – проф. Чаръкчиев, проф. Танкова

Участие в държавни органи на управление

- Проф. Атанас Щерев – депутат, председател на здравната комисия
- Проф. Анна-Мария Борисова – Министър на здравеопазването

В заключение, щастливи сме, че професионалният ни път е преминал, преминава и ще продължи в болница и катедра със славно минало!

Поклон на нашите предшественици.

Светла памет на тези, които не са вече между нас.

Много здраве и успех на всички колеги, които продължават достойно делото на нашите учители!

Имунологични аспекти в патогенезата на първичната надбъбречнокорова недостатъчност (Болест на Адисон)

Фейзуллова-Сопаджиева, Айлин Г., Робева, Ралица Н., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Постъпване: 13. 08. 2024 / Приемане: 23. 08. 2024

Immunological Aspects in the Pathogenesis of Primary Adrenocortical Insufficiency (Addison's disease)

Feyzullova-Sopadzhieva, Aylin G., Robeva, Ralitsa N., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

Submitted: 13. 08. 2024/Accepted: 23. 08. 2024

Резюме

Първичната надбъбречнокорова недостатъчност е описана за първи път от д-р Томас Адисон през 1885 г. Тогава основна причина за възникване на болестта на Адисон (БА) е била туберкулозната инфекция. След 1950 г. превес взима автоимунният адrenalит.

Целта на настоящия обзор е да се разгледат някои нови имунологични аспекти в патогенезата на БА. При близо 90% от засегнатите пациенти се откриват серумни автоантитела, насочени срещу стероидогенните ензими в адrenalния кортекс, най-често 21-хидроксилазни антитела, по-рядко – такива срещу 17-алфа- и 11-алфа-хидроксилазите. В допълнение, при БА в рамките на автоимунен полигландуларен синдром (АПС) тип 1 може да се открият антитела срещу интерлевкин-17F и интерлевкин-22. Редица проучвания показват, че при голяма част от болните с автоимунен

Abstract

Primary adrenocortical insufficiency was first described by Dr. Thomas Addison in 1885. At that time the main cause of Addison's disease (AD) was tuberculosis infection. After 1950, autoimmune adrenalitis took precedence.

The **aim** of this review is to consider some new immunological aspects in the pathogenesis of AD. Serum autoantibodies directed against steroidogenic enzymes in the adrenal cortex, most frequently 21-hydroxylase antibodies and less frequently against 17-alpha- and 11-alpha-hydroxylases, are found in nearly 90% of affected patients. In addition, antibodies against interleukin-17F and interleukin-22 can be detected in AD within autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 1. A number of studies have shown that other organ-specific autoantibodies are detected in a large proportion of

адреналит се откриват и други органоспецифични автоантитела, обуславящи развитието на съпътстващи ендокринни и извънеендокринни аутоимунни заболявания. Системните заболявания на съединителната тъкан също може да се наблюдават в съчетание с БА, като е изказана хипотеза, че например антифосфолипидният синдром може да бъде не само маркер за АПС при пациенти с БА, но и етиологичен фактор за възникване на болестта, поради съдова увреда на набъбреците. В последните години важна причина за развитие на БА е и имунотерапията с новите класове онкологични медикаменти – имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), които вероятно медицират аутоимунна активация.

В **заключение**, разнородният профил на антитялообразуване срещу стероидогенните адренални и гонадни ензими вероятно модулира фенотипната изява на БА. Повишеният титър на много органо-специфични и цитокинови антитела при пациентите може да обуслови различен ко-морбидитет и необходимост от лечение, което следва да се отчита в клиничната практика.

Ключови думи:

болест на Адисон, адреналит, аутоимунни полигландуларни синдроми, аутоантитела, аутоимунитет

patients with autoimmune adrenalitis, predisposing to the development of concomitant endocrine and extraendocrine autoimmune diseases. Systemic connective tissue diseases may also be seen in association with AD, and it has been hypothesized that, for example, antiphospholipid syndrome may not only be a marker for APS in AD patients but also an etiologic factor for the onset of the disease due to vascular damage to the kidneys. In recent years, immunotherapy with new classes of cancer drugs, immune checkpoint inhibitors (ICIs), which probably mediate autoimmune activation, has been an important cause of AD.

In conclusion, the heterogeneous antibody profile against steroidogenic adrenal and gonadal enzymes likely modulates the phenotypic expression of AD. The elevated titer of many organ-specific and cytokine antibodies in patients may predispose to different co-morbidities and treatment needs that should be considered in clinical practice.

Key words:

Addison's disease, adrenalitis, autoimmune polyglandular syndromes, autoantibodies, autoimmunity

Въведение и епидемиология на заболяването

Болестта на Адисон (БА) получава наименованието си в чест на своя откривател – д-р Томас Адисон, който я описва за първи път през 1885 г. в своя научна публикация, озаглавена „Относно общите и локалните ефекти на заболяването на надбъбречните капсули“ (1). Първичната надбъбречнокорова недостатъчност е рядко ендокринно заболяване, със заболяемост 4 на 1 000 000 души годишно и болестност 100-140 случая на един милион, което се диагностицира най-често във възрастта 30-40 години, като съотношението

жени:мъже е приблизително 2:1 (2). В България честотата варира от 1,41 до 18,65 на 100 000 в различните окръзи (средно 7,84 на 100 000) (3, 4).

Етиология и патогенеза

Причина за възникването на първичната надбъбречнокорова недостатъчност може да се яви всеки болестен процес, който причинява директно увреждане на надбъбречната кора. Основна роля в генезата на заболяването в миналото – до 1920 г. е заемала туберкулозата, засягаща и надбъбречните жлези, поради дисеминиране на инфекциозния процес,

а в днешно време – след 1950 г. превес взема автоимунният адреналит (изолиран или в рамките на автоимунен полигландуларен синдром, АПС) (2, 5, 6). Автоантитела насочени срещу надбъбречната кора, по-специално 21-хидроксилазни антитела (21-ОН-АТ), се откриват в 75%–88% от случаите с БА, с нарастващо разпространение до 90% – две години след диагностициране на заболяването (7, 8). Често автоимунен адреналит се развива в рамките на автоимунен АПС тип 1 или тип 2.

Класическата триада при АПС тип 1 се състои в първичен автоимунен хипокортицизъм, хипопаратиреоидизъм и кожно-лигавична форма на кандигоза (монилиаза) (3). Нерядко клиничната картина се допълва от други ендокринни и извънеендокринни симптоми, като алопеция, витилиго, зъбна хипоплазия, онихомикоза и ониходистрофия, кератоконюнктивит; чревна малабсорбция, атрофичен гастрит, автоимунен хепатит, бъбречни, ревматологични, опорно-двигателни и хематологични увреждания (3, 4). Автоимунните ендокринопатии, наред с хипокортицизма и хипопаратиреоидизма, могат да включват хипогонадизъм, автоимунен тиреоидит, по-рядко захарен диабет тип 1, поради развитие на автоантитела, насочени към съответните органи (3, 4).

АПС тип 2 представлява съчетание на автоимунна БА с автоимунно тиреоидно заболяване – автоимунен тиреоидит на Хашимото (синдром на Schmidt), или Базедова болест; захарен диабет тип 1 (синдром на Carpenter), наред с възможни извънеендокринни прояви: цьолиаксия, пернициозна анемия, ревматоиден артрит, първичен антифосфолипиден синдром, синдром на Съогрен, множествена склероза, миастения гравис, автоимунен хепатит, витилиго или алопеция ареата (9). За жените през целия живот се налюждава по-голяма склонност към развитие на БА в рамките на АПС (6). При мъжете изолирана форма на автоимунна БА се среща по-често през първите две десетилетия, докато при жените тя е по-честа от второто до четвъртото десетилетие (6).

Друга етиологична причина за развитие на БА, наблюдавана в последните години, е провеждането на имуноterapia с новите класове медикаменти, насочени към онкологичните заболявания – имунните чекпойнт инхибитори (ИЧИ). ИЧИ стоят в основата на нова етиологична група за възникване на Адисоновата болест (10). Те представляват нова категория

противораково лечение и почти 40% от онкоболните пациенти са кандигати за провеждане на терапия с този клас медикаменти (11). Около 1-2% от пациентите, приемащи един ИЧИ, развиват БА, докато тези, които приемат два различни типа ИЧИ имат 5% риск от развитие на БА (12). Според проучване на Lu и сътр., мъжете и по-възрастните хора имат по-висок риск от развитие на БА, а по-ниското телесно тегло е свързано с по-лоша прогноза за протичането на БА (13). Относно важната роля на новите онкологични медикаменти, Grouthier V. и сътрудници в своя труд, посветен на първичната надбъбречнокорова недостатъчност, обусловена от ИЧИ, сочат, че патофизиологията на този процес не е добре дефинирана, но вероятно е медирана от автоимунна активация, причинена от ИЧИ (14). В шестте публикувани до момента клинични случаи антиадренални антитела са открити при двама пациенти (15, 16). При извършване на образна диагностика е описана надбъбречна атрофия при един пациент (16) и „адреналит“ при други двама (17, 18).

Автоимунният адреналит, като най-честата причина за БА в днешни дни, обхваща 75% – 96% от случаите в индустриализираните страни (1, 19, 20). Наличието на серумни автоантитела, насочени срещу стероидогенните ензими, намиращи се в надбъбречния кортекс, доказва автоимунната генеза на заболяването (21, 22).

21-хидроксилазни антитела (21-ОН-АТ)

Антителата срещу 21-хидроксилазата (P450c21), кодирана от гена CYP21A2, най-често са отговорни за развитие на автоимунна БА при пациенти от Западна Европа (23, 24). Този ензим участва в метаболизма както на минералокортикоидите, така и на глюкокортикоидите, съответно нарушената функция на 21-хидроксилазата може да доведе до дефицит и на двата вида хормони. Наличието на 21-ОН-АТ е забележително постоянно във времето, като над 90 % от пациентите са все още положителни 30 години след диагностицирането на болестта и независимо, че нивата на антителата спадат, рядко се стига до негативизиране (24). Освен това, положителни имунни биомаркери може да се установят години преди реална клинична изява на заболяването (25). Автоантителата срещу P450c21 са от подклас IgG1 или IgG2a, което означава, че

Т-хелперните клетки (Th) участват в разрушаването на надбъбречната кора при пациенти с аутоимунна БА (26-28). Røyrvik и Husebye отбелязват, че главният етиологичен тип БА е този, дължащ се на абнормен Т-клетъчен профил (28).

Други антитела срещу ензими на стероидогенезата

В серума на пациентите с БА се откриват и други аутоантитела, например антитела, насочени срещу ензимите 17-алфа-хидроксилаза (P450c17) (17-ОН-АТ) и 11-алфа-хидроксилаза (P450ssc) (11-ОН-АТ) (29-31). Цитохром P450ssc катализира хидроксилирането на страничната верига и разцепването на холестерола до прегненолон, като по този начин се явява предшественик на повечето стероидни хормони, докато P450c17 е основен регулатор на стероидогенезата в надбъбречните жлези и гонадите (32). Според Chen и сътр. (29) 21-ОН-АТ се срещат при 76% от пациентите с изолирана БА и при 85% от тези с БА в рамките на АПС тип II. Същевременно, 17-ОН-АТ и 11-ОН-АТ се изолират по-рядко – само при около една трета от пациентите с АПС тип II и много по-рядко при изолирана БА. Проучването показва, че 21-ОН-АТ са най-чувствителните маркери за аутоимунна БА, докато наличието и на 17ОН-АТ или 11-ОН-АТ предполага прогресия към полигландуларен аутоимунитет (29). Подобни резултати намират и Uibo и сътрудници, според които, ако БА е в рамките на АПС тип I или тип II, може да са налице антитела срещу ензими, отговорни както за надбъбречната, така и за гонадната стероидогенеза (33).

Прави впечатление, че повечето проучвания върху аутоимунния профил при БА са проведени в Скандинавските страни и Италия (34), докато данни за Източна Европа и в частност България на практика липсват. Затова е необходимо провеждане на задълбочено проучване, което да определи профила на антитялообразуване срещу стероидогенните ензими сред българските пациенти с изолирана Адисонова болест, както и сред тези с АПС 1 или АПС 2.

Органоспецифични антитела при БА

Голямо проучване върху 660 пациенти с БА, проследени в Шведския национален регистър, показва, че само 38% от болните са с изолирана

БА, а останалите имат поне още едно аутоимунно заболяване (35). Най-често намираните позитивни аутоантитела са тези срещу тиреопероксидазата (61,8%), париеталните стомашни клетки (35,4) и GAD65 (20,9%) (35). Сходни резултати са получени при Италиански пациенти (36). По-нови аутоимунни маркери като антителата срещу цинков транспортер 8 (ZnT8-АТ) също се срещат по-често при болни с БА, като те са свързани както с повишена честота на захарен диабет тип 1, така и с по-висок риск от други аутоимунни заболявания (37). Честотата на ZnT8-АТ при болни с БА в Централна и Западна Европа варира между 8,5% и 19%, но данни за пациентите у нас все още липсват (37, 38).

Цитокинови антитела при БА

Аутоантителата срещу цитокини са нови маркери, които могат да се използват при проследяването и прогностиката на аутоимунните заболявания. При АПС тип 1 антитела срещу интерлевкин-17F и интерлевкин-22 се срещат при над 90% от пациентите (39). Обратно, при изолиран хипокортицизм и АПС тип 2 честотата на интерлевкин-22 е 0,25%, докато тази на анти-интерферон ω е 2,5% (35). Не е известно разпределението на тези антитела сред пациенти от други етнически групи.

Извънедокринни нарушения в съчета-ние с БА

Пациентите с БА могат да страдат не само от съпътстващи аутоимунни ендокринни заболявания, но и от неендокринни нарушения. Особено интересна е връзката между БА и системните заболявания на съединителната тъкан, като се има предвид, че ставните болки са често оплакване при хипокортицизм, което може да доведе до припокриване на симптоматиката. Изследванията по този проблем са оскъдни, въпреки че са описани над 100 случая на адrenalна недостатъчност при пациенти със системен лупус еритематозус (СЛЕ) и/или антифосфолипиден синдром (АФС) (40). АФС може да бъде не само маркер за АПС при пациенти с БА, но и етиологичен фактор за възникване на състоянието поради съдова увреда на надбъбречните жлези (41). Само едно Италианско проучване до момента изследва честотата на АФС при хипокортицизм, като синдромът се установява само при 1 от

350 пациенти (42). Не е известна, обаче, честотата на позитивни антифосфолипидни антитела при пациенти с БА, които все още не са развили тромбози или акушерски усложнения. Проучването на този проблем може да подпомогне профилактиката на съдови инциденти и репродуктивни нарушения при пациентите с БА.

Заклучение

В **заклучение**, данните показват, че за пациентите с БА е характерен разнороден профил на антитялообразуване срещу стероидо-

генните адренални и гонадни ензими, които може да се различава в различните етнически групи и да модулира фенотипната изява на болестта. При пациентите с БА се наблюдава повишен титър на много органо-специфични и цитокинови антитела, които може да обуславя различен ко-морбидитет и съответно необходимост от лечение.

Събирането на данни относно аутоимунитета при български пациенти с БА би благоприятствало ранното установяване на съпътстващи ендокринни и неендокринни заболявания и ще подобри медицинската грижа за пациентите с това рядко заболяване.

References

1. Saverino S, Falomi A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 101379.
2. Elenkova A, Zacharieva S, Matrozova J, Vasilev V, Robeva R. Bulgarian Society of Endocrinology; *Recommendations for good clinical practice in adrenal diseases. Sofia 2019, 1-128* (In Bulgarian) [Еленкова А, Захариева С., Матрозова Й, Василев В, Робева Р. Българско Дружество по Ендокринология; *Препоръки за добра клинична практика при заболявания на надбъбречните жлези. София 2019, 1-128*].
3. Orbetzova M. Autoimmune polyglandular syndromes. *Medinfo* 2020, 64-68 (In Bulgarian) [Орбецова М. Аутоимунни полиглангуларни синдроми. *Мединфо* 2020, 64-68].
4. Orbetzova M. Hypocorticism, diseases of the adrenal glands. In *Internal diseases*, F. Nikolov (ed.), LAKS BUK, Plovdiv 2020, 638-639]. (In Bulgarian) [Орбецова М. Хипокортицизъм, заболявания на надбъбречните жлези. Във: *Вътрешни Болести: Ф. Николов (ред.), изд. ЛАКС БУК, Пловдив 2020, 638-639*].
5. Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. *IN Greenspan`s Basic & Clinical Endocrinology, 10th edition: David C. Gardner, Dolores Shoback, 2018* ISBN: 978-1-260-08443-6;
6. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.*
7. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1637-1645.
8. Zacharieva S. Adrenal insufficiency. In *Diseases of the adrenal glands. PARADIGM 2012, 43-67*. (In Bulgarian) [Захариева С. Надбъбречна негостатъчност. В: *Заболявания на надбъбречните жлези. Изд. ПАРАДИГМА 2012, 43-67*].
9. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(9): 1-9.
10. Shalit A, Sarantis P, Koustas E, Trifylli EM, Matthaios D, Karamouzis MV. Predictive Biomarkers for Immune-Related Endocrinopathies following Immune Checkpoint Inhibitors Treatment. *Cancers (Basel)* 2023; 15(2): 375.
11. Carsote M, Nistor C. Addison's Disease: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med* 2023; 16: 2187-2210.
12. Barnabei A, Senes P, Scoppola A, Chiefari A, Iannantuono GM, Appetecchia M, Torino F. Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy: The Adrenal Topic. *Cancers (Basel)* 2022; 14(3): 593.

13. **Lu D, Yao J, Yuan G, Gao Y, Zhang J, Guo X.** Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(11): 2131-2137.
14. **Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem JE, Bachelot A.** Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO VigiBase Report Analysis. *Oncologist* 2020; 25(8): 696-701.
15. **Paepegaey AC, Lheure C, Ratour C, Lethielleux G, Clerc J, Bertherat J, et al.** Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J Endocr Soc* 2017; 1: 646-649.
16. **Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, Kuhn E, Schlumberger M, Berdelou A.** Immunotherapy-induced Addison's disease: A rare, persistent and potentially lethal side-effect. *Eur J Cancer* 2018; 97: 57-58.
17. **Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, Hafner J, Huellner MW.** Ipilimumab-induced adrenalitis: A Possible pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: e518-e519.
18. **Min L, Ibrahim N.** Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: e15.
19. **Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al.** Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275(2): 104-115.
20. **Betterle C, Presotto F, Furmaniak J.** Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(12): 1407-1433.
21. **Boscaro M, Betterle C, Sonino N, Volpato M, Paoletta A, Fallo F.** Early adrenal hypofunction in patients with organ-specific autoantibodies and no clinical adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 452-455.
22. **Song YH, Connor EL, Muir A, She JX, Zorovich B, Derovanesian D, Maclaren N.** Autoantibody epitope mapping of the 21-hydroxylase antigen in autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5): 1108.
23. **Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Sack U.** Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: 207-211.
24. **Wolff AB, Breivik L, Hufthammer KO, Grytaas MA, Bratland E, Husebye ES, Oftedal BE.** The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(4): 607-615.
25. **Nelson HA, Joshi HR, Straseski JA.** Mistaken identity: the role of autoantibodies in endocrine disease. *J Appl Lab Med* 2022; 7(1): 206-220.
26. **Chen S, Sawicka J, Prentice L, Sanders JF, Tanaka H, Petersen V, et al.** Analysis of autoantibody epitopes on steroid 21-hydroxylase using a panel of monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2977.
27. **Brozzetti A, Marzotti S, La Torre D, Bacosi ML, Morelli S, Bini V, et al.,** Italian Addison Network. Autoantibody responses in autoimmune ovarian insufficiency and in Addison's disease are IgG1 dominated and suggest a predominant, but not exclusive, Th1 type of response. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(2): 309.
28. **Røyrvik EC, Husebye ES.** The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(7): 399-412.
29. **Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al.** Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5): 1871-1876.
30. **Dalla Costa M, Bonanni G, Masiero S, Faggian D, Chen S, Furmaniak J, et al.** Gonadal function in males with autoimmune Addison's disease and autoantibodies to steroidogenic enzymes. *Clin Exp Immunol* 2014; 176(3): 373-379.
31. **Cihakova D, Trebusak K, Heino M, Fadeyev V, Tiulpakov A, Battelino T, et al.** Novel AIRE mutations and P450 cytochrome autoantibodies in Central and Eastern European patients with APECED. *Hum Mutat* 2001; 18(3): 225-232.
32. **Strushkevich N, MacKenzie F, Cherkesova T, Grabovec I, Usanov S, Park HW.** Structural basis for pregnenolone biosynthesis by the mitochondrial monooxygenase system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(25): 10139-10143.
33. **Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, Krohn KJ.** Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2): 323-328.
34. **Perniola R, Fierabracci A, Falorni A.** Autoimmune Addison's Disease as Part of the Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Historical Overview and Current Evidence. *Front Immunol* 2021; 12: 606860.
35. **Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, et al.** Clinical and Immunological Characteristics of Autoimmune Addison Disease: A Nationwide Swedish Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 379-389.
36. **Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, Thomas SM, Guzder R, McGowan B, Carroll PV.** Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine* 2010; 38(1): 113-117.
37. **Fichna M, Rogowicz-Frontczak A, Żurawek M, Fichna P, Gryczyńska M, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Ruchała M.** Positive autoantibodies to ZnT8 indicate elevated risk for additional autoimmune conditions in patients with Addison's disease. *Endocrine* 2016; 53(1): 249-257.

References

38. Bost C, Jordan T, Magali D, Françoise F, Nicole F. Anti-ZnT8 autoantibodies: A new marker to be screened in patients with anti-adrenal antibodies. *Clin Chim Acta* 2020; 511: 1-6.

39. Cappellano G, Orilieri E, Woldetsadik AD, Boggio E, Soluri MF, Comi C, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmune diseases. *Am J Clin Exp Immunol* 2012; 1(2): 136-146.

40. Lee KH, Lee H, Lee CH, Kim JY, Kim JM, Kim SS, et al. Adrenal insufficiency in systematic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS): A systematic review. *Autoimmun Rev* 2019; 18(1): 1-8.

41. Elebrashy I, Yousief E, Saif A. Primary antiphospholipid antibody syndrome causing recurrent venous thrombosis and thrombocytopenia in a patient with Addison's disease. *JRSM Open* 2014; 5(12).

42. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(4): 507-514.

Address for correspondence:

г-р Айлин Фейзуллова-Сопаджиева,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ №2, София 1431,
e-mail: aylin_feyzullova@abv.bg

Aylin Feyzullova-Sopadzhieva, MD,

USHATE „Acad. Ivan Penchev“,
2 Zdrave Str., Sofia 1431,
e-mail: aylin_feyzullova@abv.bg

www.endotext.org

- ✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).
- ✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – съвременни схващания и терапевтични възможности

Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.

УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Катедра по Ендокринология,
Медицински факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 13. 07. 2024 / Приемане: 06. 08. 2024

Primary Aldosteronism and Other forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Concepts and Therapeutic Opportunities

Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology,
Medical Faculty, Medical University, Sofia

Submitted: 13. 07. 2024/Accepted: 06. 08. 2024

Abstract

Първичният алдостеронизъм (РА) е най-честата форма на ендокринна хипертония с честота между 6% и 20% в зависимост от тежестта ѝ. Характеризира се с несъответна на ренина алдостеронова хиперсекреция, която е относително автономна по отношение на основните регулатори (ангиотензин II, плазмена концентрация на калий) и не се потиска от натоварване с натрий. Съществува континуум на ренин-независимия (автономния) алдостеронизъм. Дори нормалните нива на алдостерона, при потиснатата плазмена ренинова активност (PRA) активират минералкортикоидния рецептор (MCR). Така се повишава риска за развитие на артериална хипертония не само сред хипертоници, но и в нормотензивната популация. Алдостерон-продуциращите клетъчни клъстери (APCCs) в морфологично нормални надбъбречни жлези са хистопатологичната база на нормотензивния алдостеронизъм.

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension with a frequency between 6 and 20% depending on the severity. It is characterized by renin-independent aldosterone hypersecretion. It is relatively autonomous from the main regulators (angiotensin II, potassium concentration) and is not suppressed by sodium loading. There is a continuum of renin-independent (autonomous) aldosteronism. Even normal aldosterone levels, with suppressed plasma renin activity (PRA), activate the mineralocorticoid receptor (MCR). Therefore, the risk of developing arterial hypertension increases not only among hypertensives, but also in the normotensive population. Aldosterone producing-cell clusters (APCCs) in morphologically normal adrenal glands are the histopathological basis for normotensive aldosteronism.

Навременното лечение на ренин-независимия алдостеронизъм дава възможност за предотвратяване на сърдечно-съдовите усложнения в ранен стадий. Това позволява да се разшири употребата на минералокортикоид-рецепторни антагонисти извън обхвата на резистентната артериална хипертония. Хирургично лечение (лапароскопска адrenaлектomia) се прилага при доказана латерализация (едностранна форма на PA).

Ключови думи:

първичен алдостеронизъм, автономна алдостеронова секреция, плазмена ренинова активност, артериална хипертония, хипокалемия, генетични мутации, адrenaлектomia, минералокортикоидни рецепторни антагонисти.

Timely treatment of renin-independent aldosteronism makes it possible to prevent cardiovascular complications at an early stage. This extends the use of mineralocorticoid receptor antagonists not only at resistant hypertension. In case of lateralization (unilateral form of PA), surgical treatment is applied (laparoscopic adrenalectomy).

Key words:

primary aldosteronism, autonomous aldosterone secretion, plasma renin activity, arterial hypertension, hypokalemia, genetic mutation, adrenalectomy, mineralocorticoid receptor antagonists.

Въведение

Класическата констелация на първичния алдостеронизъм (primary aldosteronism, PA) включва артериална хипертония, повишена плазмена концентрация на алдостерон, хипокалемия и потиснатата плазмена ренинова активност (plasma renin activity, PRA) (1, 2). При автономния алдостеронизъм е налице континуум на алдостеронова свръхпродукция, който определя широк спектър от промени в кръвното налягане (3). PA се установява при около 6% от пациентите с неусложнена хипертония, при 10% от случаите с тежка хипертония и при 20% от пациентите с резистентна артериална хипертония. Въпреки това, честотата на PA в общата популация не е добре проучена (4-7). Хипокалемията не е задължителен симптом и се открива в до 37% от случаите с PA (8-11). **Потиснатата PRA е маркер за активизиране** на минералокортикоидния рецептор (**mineralocorticoid receptor, MCR**), което може да стане от физиологични или супрафизиологични концентрации на алдостерон (12). Вариациите в клиничната картина определят необходимостта от натрупването на задълбочени познания върху патогенезата на PA. През последното десетилетие се откриха соматични и герминативни мутации в гени, отговорни за функцията на йонните канали и

протеини в зона гломерулоза. Счита се, че именно тези мутации са причина за възникването на **алдостерон продуциращите клетъчни клъстери (aldosterone producing cells clusters, APCCs)**, алдостерон продуциращите аденоми (aldosterone producing adenomas, APA) или двустранната надбъбречна хиперплазия (**bilateral adrenal hyperplasia, BAH**) (13, 14). Подтипът на PA определя терапевтичния подход. При едностранните форми се провежда лапароскопска адrenaлектomia, а при двустранните – лечение с MCR антагонисти като тяхното приложение все повече се разширява с оглед на терапевтичните ползи (15-17).

Артериална хипертония

Алдостеронът е основният минералокортикоид, който се произвежда от зона гломерулоза на надбъбречните жлези. Неговата главна функция е да регулира натриевата реабсорбция и калиева секреция на ниво дистален нефрон, като по този начин поддържа водно-солевия баланс в организма и екстрацелуларния обем. **Стимулатори на алдостероновата биосинтеза са ангиотензин II, извънклетъчният калий, адrenокортикотропният хормон (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) и други фактори с второстепенно значение.**

Алдостеронът действа по геномен механизъм като индуцира и модулира генната трансскрипция, свързвайки се с високоспецифичен вътреклетъчен рецептор – минералокортикоиден рецептор (MCR). Образуваният комплекс алдостерон – MCR навлиза в клетъчното ядро. Повишава се експресията на няколко вътреклетъчни кинази, включително глюкокортикоид-киназа 1, Kirsten Ras GTP-свързан протеин 2A и WNK4. Този процес води до повишена експресия на епителни натриеви канали (ENaC) по луменалната мембрана и натриево-калиева аденозинтрифосфатаза (Na⁺/K⁺-АТРаза) по базолатералната мембрана на епителните клетки на дисталните тубули. Повишената активност на каналите (поради повишен потенциал на отваряне) и повишената гъстота на ENaC увеличава бъбречната реабсорбция на натрий. Увеличават се общото съдържание на натрий, обемът на екстрацелуларните течности и се повишава артериалното налягане. От своя страна повишеното перфузионно налягане в бъбрека потиска рениновата секреция (3, 18).

При автономния алдостеронизъм е налице континуум на алдостеронова свръхпродукция, варираща от лека до тежка. MCR се активира в различна степен спрямо нивото на алдостерона, което води до широк спектър от промени в кръвното налягане – от нормотония до резистентна хипертония (19, 20). Степента на активиране на MCR се оценява индиректно чрез промените в артериалното налягане, серумната концентрация на калий, 24-часова екскреция на калий и натрий в урината (21). Markou et al. провеждат проучване сред 100 нормотензивни пациенти (80%, от които жени) на средна възраст 53 години, без компютърно-томографски данни за надбъбречен аденом. При тях като диагностичен тест за първичен алдостеронизъм е проведен супресионен тест с флуорокортизон и дексаметазон. Пет години след първоначалното изследване при всички участници е направена повторна оценка на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) и артериалното налягане. Установява се, че 31 от участниците развиват артериална хипертония за период от 5 години, като при 11 от тях е доказан първичен алдостеронизъм. Групата с РА и хипертония се отличава от тази с хипертония без РА по по-ниското ниво на ренин, по-високите нива на алдостерон и съотношението алдостерон/ренин (aldosterone/renin ratio, ARR) след провеж-

дане на супресионния тест. Става ясно, че нормотензивните лица с автономна алдостеронова секреция имат по-висок риск от развитие на хипертония (12). Това се обяснява с факта, че с течение на времето нормотензивните лица загубват компенсаторната способност да се справят със свръхактивирането на MCR. Това води до увеличаване на съдовия обем и изявена артериална хипертония (22).

Хипокалемия

Фенотипът на първичния алдостеронизъм зависи от степента на алдостероновия излишък. Хипокалемичните форми на РА са по-редки от нормокалемичните. **Хипокалемия се открива при 9–37% от всички случаи на РА, предимно при пациенти** с алдостерон-продуциращите аденоми (8, 23). Хипокалемията се дефинирана като ниво на серумния калий ≤ 3.5 mmol/l (9). Клиничната картина варира от липса на каквито и да е симптоми до остри, животозастрашаващи състояния. Тежестта на симптомите корелира със степента и продължителността на хипокалемията (10). При нива на калия между 3.0 и 3.5 mmol/l обикновено липсват симптоми. На фона на придружаващи сърдечно-съдови заболявания или прием на медикаменти, стимулиращи загубата на калий, дори леките форми могат да изявят симптоми. Те варират от **неспецифични леки оплаквания като умора, мускулна слабост, констипация до животозастрашаващи – рабдомиолиза, пареза, засягане на дихателната мускулатура, камерни екстрасистолни аритмии, предсърдно мъждене**. Натрупват се все повече доказателства, че хипокалемията при пациенти с РА е свързана с по-тежък ход на заболяването по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Добре известно е, че ниските нива на калий могат да доведат до изява на артериална хипертония или да влошат хода на вече съществуваща хипертония. Пациентите с придружаваща исхемична болест на сърцето са с повишен риск от сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност. Хипокалемията отзвучава напълно след специфично медикаментозно или хирургично лечение на заболяването (10, 11).

Потисната PRA

Потиснатата плазмена ренинова активност е част от класическата триада на първичния алдостеронизъм. Липсата на повишение на рениновата секреция при прилагане на физиологични стимули насочва вниманието към възможна автономна алдостеронова свръхпродукция. Още през 1964 г. Кон и сътр. описват, че при първичен алдостеронизъм активността на плазмения ренин остава потисната, дори при условия, които повишават тази активност до високи нива при здравите лица като изправено положение на тялото, ограничен натриев прием с храната и др. (1). Невъзможността за стимулиране на ренина при хипонатриева диета е индиректен маркер за активност на MCR (22). Оказва се, че след екстремно ограничение на натрий в храната, приемането на адекватни дози антагонисти на минералокортикоидните рецептори (MCR антагонисти) и високи дози инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ренинът може да се повиши, особено при по-леки случаи на първичен алдостеронизъм (24, 25). Това увеличение е по-слабо изразено в сравнение с физиологичния отговор и потвърждава полу-автономната регулация на алдостероновата секреция. **Важно е да се отбележи, че констелацията от нормално ниво на алдостерона, но потиснат ренин може да бъде маркер за неразпозната автономна алдостеронова секреция!** (26).

Автоимунна алдостеронова секреция

Обсъждат се различни механизми, водещи до развитието на алдостерон-продуциращите аденони и алдостерон-продуциращите клетъчни клъстери. Открити са соматични и герминативни мутации в редица гени отговорни за функцията на йонните канали и протеини в зона гломерулоза. Преобладават соматични мутации в гените KCNJ5, ATP1A1 и CLCN2 са свързани с развитието на спорадичните APA. Те кодират Kir 3,4, Na⁺/K⁺ATФаза и CIC-2 канали. Резултатът е деполяризация на клетъчната мембрана с последващ повишен приток на Ca²⁺ в клетките, който е стимулатор на алдостероновата продукция. Аденомите при KCNJ5 мутации са описани като по-големи с преобладаване на клетки, подобни на зона фасцикулата (27). Мутациите в гените CACNA и ATP2B3 кодират Cav1.3 и АТФаза,

пренасяща калций в плазмената мембрана. В резултат на това се повишават вътреклетъчните нива на Ca²⁺ и се стимулират клетъчният растеж и пролиферация. Това допринася за повишена експресия на CYP11B2 (алдостерон-синтетаза) и повишено производство на алдостерон. Генът CACNA1D кодира $\alpha 1$ субединицата на Cav1.3 волтаж-зависимия L-тип калциев канал, който увеличава притока на Ca²⁺ в отговор на деполяризация. Мутациите на CACNA1D водят до усилване на функцията на Cav1.3 в клетките поради отваряне на Cav1.3 канала. ATP1A1 и ATP2B3 кодират съответно $\alpha 1$ субединицата на Na⁺/K⁺ АТФаза и АТФаза 3, пренасяща калций в плазмената мембрана. Соматични мутации в ATP1A1 и ATP2B3 причиняват загуба на активност на тези помпи, намален афинитет към K⁺, загуба на Na⁺, повишен приток на калций и повишено производство на алдостерон (13, 28-31). На Таблица 1 са показани соматичните мутации в гените KCNJ5, ATP1A1, CACNA1D, ATP2B3, CTNNB1, нарушенията в проводимостта на плазмената мембрана и фенотипните прояви.

Соматични мутации в ATP1A1, ATP2B3 и CACNA1D, също са открити в APCCs от анатомично нормални надбъбречни жлези. В подкрепа на тази хипотеза Nishimoto и сътр. съобщават, че APCCs включват главно малки субкапсуларни клетки, подобни на зона glomerulosa, с висока експресия на CYP11B2. Те са източник на лека автономна секреция на алдостерон и рядко могат да претърпят неопластична трансформация до алдостерон-продуциращ аденон или хиперплазия (14, 32).

Фамилен хипералдостеронизъм

Фамилният хипералдостеронизъм (familial hyperaldosteronism, FH) е рядка причина за ПА. До сега са установени четири типа – FA-I, FA-II, FA-III, FA-IV. Мутациите, отговорни за възникването му, се унаследяват автозомно-доминантно или се появяват de novo. При FA-I, поради кросинговър между силно хомоложните гени 11 β -хидроксилаза (CYP11B1) и алдостерон синтаза (CYP11B2), се образува химерен ген, който е под контрол на АСТН (33). Не всички носители на този ген са хипертоници. Но дори при нормотензивните, повишените нива на алдостерон водят до миокардна хипертрофия и намалена диастолна функция (34). Диагнозата се основава на генетично изследване.

Таблица 1. Соматични мутации (по 31).

Ген	Мутации	Ефект	Фенотип
KCNJ5	GIRK4 (известен също като Kir 3.4)	↑ Na ⁺ проводимост	<ul style="list-style-type: none"> ❖ по-често при жени ❖ по-млади пациенти ❖ по-голям АРА с клетки, подобни на зона фасцикулата ❖ по-високи плазмени нива на алдостерон ❖ по -високо ARR
		↑ приток на Ca ²⁺	
ATP1A1	α 1 субединица на Na ⁺ /K ⁺ АТФаза	↑ приток на Ca ²⁺	<ul style="list-style-type: none"> ❖ по-често при по-възрастни мъже ❖ по-малък АРА с клетки, подобни на зона гломерулоза ❖ по-високи плазмени нива на алдостерон ❖ по-нисък калий
		деполяризация на клетъчната мембрана	
CACNA1D	α 1 субединица на волтаж-зависимия L-тип калций Cav1.3	↑ приток на Ca ²⁺ деполяризация на клетъчната мембрана	<ul style="list-style-type: none"> ❖ по-често при по-възрастни мъже ❖ по-малък АРА с клетки, подобни на зона гломерулоза
ATP2B3	АТФаза 3, пренасяща калций в плазмената мембрана	↑ приток на Ca ²⁺	<ul style="list-style-type: none"> ❖ по-често при по-възрастни мъже ❖ по-малък АРА с клетки, подобни на зона гломерулоза ❖ по-високи плазмени нива на алдостерон ❖ по-нисък калий
CTNNB1	β-катенин	активиране на Wnt пътища	<ul style="list-style-type: none"> ❖ по-често при жени ❖ по-възрастни пациенти ❖ по-голям АРА

Терапевтичните възможности включват минералкортикоидни рецепторни антагонисти и глюкокортикоиди (24). При FA-II се установява мутация в гена CLCN2, кодиращ хлоридния канал ClC-2. Тези мутации причиняват загуба на хлориди, което води до деполяризация на клетъчната мембрана, отваряне на волтаж-зависими калциеви канали и повишено производство на алдостерон (35). Генетичната причина за FH-III са мутации в зародишната линия в KCNJ5 гена. Променя се калиевата селективност на канала, деполяризира се клетъчната мембрана, което води до повишено навлизане

на калций в надбъбречните гломерулозноклетки и повишен синтез на алдостерон. Пациентите с FH-III проявяват широк спектър от фенотипна вариабилност от лека до резистентна хипертония, дължаща се на надбъбречна хиперплазия (36). FH-IV се дължи на мутация в гена CACNA1H, кодиращ волтаж-зависимия T-тип калциев канал Cav3.2 (37). PASNA (primary aldosteronism, seizures, neurologic abnormalities) е форма на РА с ранно начало на заболяването, отличаваща се с неврологични аномалии и припадъци. Причинява се от мутации в гена CACNA1D (38).

Таблица 1. Показатели за оценка на ефекта от адrenaлектомията (по 40).

Постоперативно може да се постигне:	Клинични показатели	Лабораторни показатели
Пълен ефект (ремисия)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Нормализиране на артериалното налягане. ❖ Преустановен прием на антихипертензивна терапия. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Корекция на хипокалемията. ❖ Нормализиране на ARR. ❖ Потискане на алдостероновата секреция.
Частичен ефект (подобрение)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Стабилно АН при по-малко на брой медикаменти. ❖ По-ниско артериално налягане при същия или по-малък брой медикаменти. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Корекция на хипокалемията. ❖ Повишен ARR. ❖ Намаляване с над 50% на изходното ниво на алдостерон.
Липсващ ефект (персистиране)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Непроменено или повишено налягане на фона на същия или повишен брой медикаменти. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Персистиране на хипокалемията. ❖ Персистиране на повишено ARR. ❖ Липсва потискане на алдостерона.

Диагностика на РА

Според препоръките на Европейското дружество по ендокринология скринингов метод за откриване на РА, използван през последните десетилетия, е *съотношението алдостерон/ренин* (aldosterone/ renin ratio, ARR). Ако ARR е над общоприетите прагови нива (>30 ng/dL/ng/mL/h или >750 pmol/L/ng/mL/h) се налага извършването на поне един второетапен тест за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата. Международните препоръки посочват *четири основни потвърдителни теста* – обременяване с натрий (през устата или венозно), супресионен тест с флудрокортизон или каптоприлов тест, като не се назовава предимство на никой от тях. Диференциална диагноза между едностранните и двустранните форми на РА се прави с образно изследване компютърна (computed tomography, CT) и с катетеризация на надбъбречните вени (adrenal vein sampling, AVS) (24).

Съвременният диагностичен алгоритъм е описан подробно в статията „Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – нови диагностични подходи“ (24, 39).

Хирургично лечение на алдостеронизма

Лечението на първичния алдостеронизъм цели коригиране на нарушенията, предизвикани от високата алдостеронова секреция – артериална хипертония, хипокалемия, сърдечно-съдови, бъбречни и метаболитни заболявания.

При пациентите с доказана латерализация на алдостеронова секреция (АРА или едностранна надбъбречна хиперплазия) се препоръчва хирургично лечение (24). Лапароскопската адrenaлектомия се предпочита, тъй като е свързана с по-нисък оперативен риск и по-кратък болничен престой. Тоталната адrenaлектомия при едностранните форми е за предпочитане пред парциалната резекция. Този подход е свързан с по-нисък периоперативен риск и по-редки рецидиви. За да се ограничат до минимум периоперативните усложнения трябва предоперативно да се нормализират нивата на калия и на артериалното налягане. Постоперативно е необходимо да се оцени успехът на хирургичната интервенция, който може да бъде пълен, частичен или липсващ. Оценяват се клинични симптоми и биохимични маркери. Международният консенсус на PASO препоръчва първата оценка да бъде

направена 3 месеца след операцията. След операцията пациентът подлежи на проследяване на 6-ти и 12-ти месец (15, 40-42). На Таблица 2 са показани възможните следоперативни ефекти.

Медикаментозно лечение на първичния алдостеронизъм

При пациентите с двустранна надбъбречна хиперплазия и при тези, които отказват адrenaлектomia, се прилага лечение с антагонисти на минералокортикоидния рецептор. MCR антагонисти са ефективни не само върху контрола на артериалното налягане, но оказват и протективен ефект върху таргетните органи.

Спиронолактонът е антагонист на MCR и принадлежи към групата на калий-съхраняващите диуретици. Той инхибира свързването на алдостерона с MCR, което води до намалена натриево реабсорбция, намалена калиева екскреция и понижаване на артериалното налягане. Спиронолактонът не е селективен антагонист и има нецелелеви ефекти върху андрогенния и прогестероновия рецептор, които могат да доведат до гинекомастия, еректилна дисфункция и/или импотентност при мъжете и до менструални нарушения при жените. Установено е, че дори минималните дневни дози

от 25 мг спиронолактон могат да доведат до гинекомастия при 10% от мъжете (43-46).

Еплеренонът притежава 60% от активността на спиронолактона, но е с по-голяма селективност по отношение на MCR. Има незначителен афинитет към андрогенния и прогестероновия рецептор. Това налага използването на по-високи дози. В практиката се използва обичайно като средство на втори избор, при изява на странични ефекти след прием на спиронолактон. Поради по-краткия му полуживот се приема два пъти на ден (47, 48).

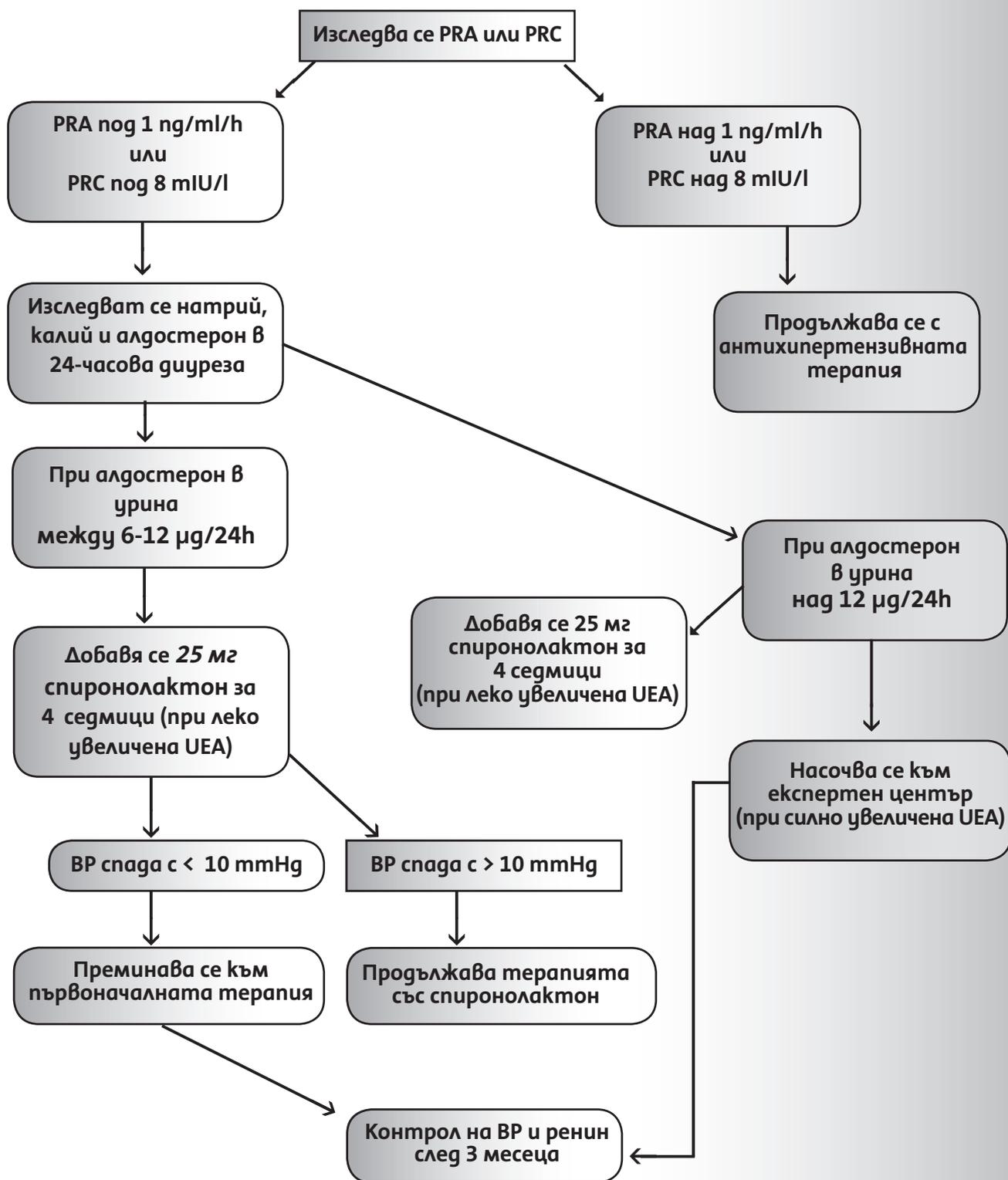
Лечението с MCR антагонисти може да бъде допълнено или заменено с **амилорид**, който директно блокира ENaC. По отношение на артериалното налягане ефектът не е така добър, поради което използването му е оправдано при по-леки случаи на първичен алдостеронизъм.

Дозовите режими и най-честите нежелани ефекти на използваните калий-съхраняващи диуретици са показани на Таблица 3.

Обичайно контролът на артериалното налягане при РА изисква приложението на няколко антихипертензивни медикамента от различни класове. Могат да се прилагат тиазидни диуретици, ACE-инхибитори и AT1-рецепторни блокери. Това е така, защото при адекватно

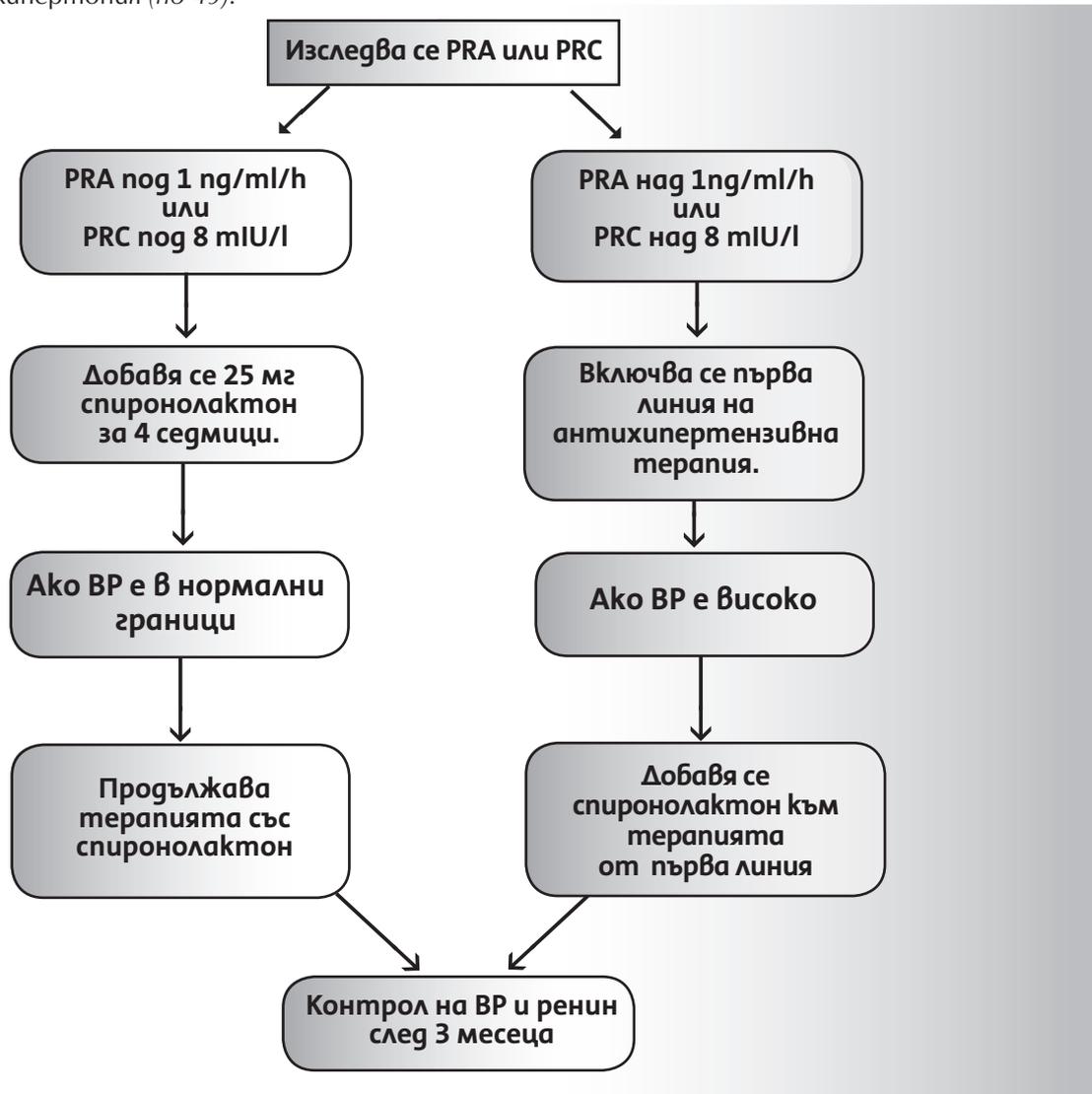
Таблица 3. Калий-съхраняващи диуретици, използвани в лечението на РА (по 15).

Медикамент	Начална доза	Максимална доза	Нежелани лекарствени реакции
Спиронолактон	12.5 – 25 мг	50-100 мг (до 400 мг)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ При мъже: гинекомастия, импотентност, намалено либидо, еректилна дисфункция. ❖ При жени: менструални нарушения. ❖ Електролитни нарушения: хиперкалемия
Еплеренон	50 мг	300 мг	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Електролитни нарушения: хиперкалемия
Амилорид	5 мг	20-40 мг	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Стомашно-чревни: гадене



Фигура 1. Диагноза и лечение на алдостеронизъм при пациенти със съществуваща артериална хипертония (по 49).

Фигура 2. Алгоритъм за диагноза и лечение на алдостеронизъм при пациенти без артериална хипертония (по 49).



блокиране на MCR от спиронолактон, ренинът се повишава, т.е. RAAS отново става обект на фармакологично повлияване (16, 17).

Счита се, че приложението на MCR антагонисти постепенно се разширява. Те се използват не само за лечението на ИНА и резистентната хипертония, но и за контрол на ниско-рениновите хипертонии, дори и при нормотонии с потисната PRA.

През 2022 г. J. Funder публикува препоръки за разширяване на показанията за приложение на спиронолактон след пациенти с потисната PRA спрямо нивата на алдостерон в урината

(urinary excretion of aldosterone/UEA). Приема се, че при уринната екскреция на алдостерон под $6 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ диагнозата PA се отхвърля. Ако UEA е в диапазона $6\text{--}12 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ е възможно пациентът да има PA. Това изключва случаите, в които натриурията е под $10 \text{ ммол}/24 \text{ ч.}$, тъй като поради намаления плазмен обем алдостероновата продукция се стимулира. В случаите на по-високи нива на алдостерона в рамките на "нормалния" диапазон и при наличие на нисък ренин се разглежда възможността към антихипертензивната терапия да се добави спиронолактон. Потиснатият ренин е показател

за възможен алдостеронизъм и е предиктивен фактор за успеха от лечение с MCR антагонист. Така се насочва вниманието на клинициста към възможността за по-широко приложение на тази група медикаменти в контрола на ниско-рениновата хипертония (49).

На Фигури 1 и 2 са показани кои са показателите, насочващи вниманието към автономна алдостеронова секреция и кога се назначава MCR антагонист за контрол на артериалната хипертония (49). Счита се, че приложението на спиронолактон е по-подходящо от това на Еплеренон. Еплеренонът понижава диастолното налягане при 40% от пациентите за период от 4 седмици. Въпреки, че плазменият полуживот на еплеренона е по-дълъг, ефикасността му е около 2 пъти по-ниска от тази на спиронолактона. Дължи се на факта, че спиронолактонът се метаболизира до активни метаболити с дълъг плазмен полуживот. Това определя и различните терапевтични дози на двата медикамента – 50 мг еплеренон се равняват на 25 мг спиронолактон. Ниската доза на спиронолактон определя и минимален риск от изява на нежелани лекарствени реакции (50-52).

Заклучение

Известно е, че първичният алдостеронизъм е най-честата форма на еднокринна хипертония с честота до 20% сред резистентните хипертоници, но в нормотензивната популация разпространението до момента не е уточнено. Това налага задълбочено търсене на РА след нормотоници с цел предотвратяване на бъдещи сърдечно-съдови и метаболитни усложнения. Подчертана е необходимостта от търсене на нови, съвременни диагностични методи с по-висока специфичност и чувствителност. Своевременното и правилно лечение на РА води до нормализиране на артериалното налягане, серумната концентрация на алдостерон и калий, което е причина за намаляване на смъртността от сърдечно-съдови събития. Разширява се погледът не само към по-насочено търсене на РА, но и към по-разширено използване на MCR антагонисти при пациенти с нискоренинова хипертония, дори в случаите с „нормален“ алдостерон. Въпреки изявата на нежелани лекарствени реакции, ползите от лечението с MCR антагонисти е голяма, особено когато се използват в ранните етапи на РА преди да настъпят необратими увреждания на сърдечно-съдовата система.

References

1. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Landmark article Oct 19, 1964: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. *JAMA* 1985; 253(4): 558-566.
2. Fuss CT, Hahner S, Heinrich DA, Adolf C. Conn's syndrome- Frequent and still too rarely diagnosed to underdiagnosed. *Internist (Berl)* 2022; 63(1): 25-33.
3. Zhang W, Xia X, Reisenauer MR, Rieg T, Lang F, Kuhl D, et al. Aldosterone-induced Sgk1 relieves Dot1a-Af9-mediated transcriptional repression of epithelial Na⁺ channel alpha. *J Clin Invest* 2007; 117(3): 773-783.
4. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(12): 876-892.
5. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6): 892-896.
6. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17(5): 349-352.
7. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(14):1811-1820.
8. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable „essential“ hypertension. *JAMA* 1965; 193: 200-206.

9. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451–458.
10. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(10): E4–E9.
11. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler GM, Arampatzis S, Exadaktylos AK, Lindner G. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med* 2014; 21: 46–51.
12. Markou A, Pappa T, Kaltsas G, Gouli A, Mitsakis K, Tsounas P, et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1409–1416.
13. Nanba K, Baker JE, Blinder AR, Bick NR, Lim JS, et al. Histopathology and Genetic Causes of Primary Aldosteronism in Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9): 2473–2482.
14. Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH, et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(33): E4591–E4599.
15. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(12): 876–892.
16. Ramsay LE, Hettiarachchi J, Fraser R, Morton J. Amiloride, spironolactone, and potassium chloride in thiazide-treated hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27(4): 533–543.
17. Williams TA, Jaquin D, Burrello J, Philippe A, Yang Y, Rank P, et al. Diverse Responses of Autoantibodies to the Angiotensin II Type 1 Receptor in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2019; 74(4): 784–792.
18. Moser CG, Khankin EV, Escher G, Burkhard F, Fray BM, Karumanchi SA, et al. Vascular endothelial growth factor-A and aldosterone: relevance to normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension* 2013; 61: 1111–1117.
19. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168(1): 80–85.
20. Vaidya A, Carey R. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12): 3771–3783.
21. Brown JM, Underwood PC, Ferri C, Hopkins PN, Williams GH, Adler GK, Vaidya A. Aldosterone dysregulation with aging predicts renal vascular function and cardiovascular risk. *Hypertension* 2014; 63: 1205–1211.
22. Baudrand R, Guarda FG, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, Vaidya A. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension Rene Baudrand, *Hypertension* 2017; 69: 950–956.
23. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–1050.
24. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889–1916.
25. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266–3281.
26. Hundemer G, Baudrand R, Brown JM, Curhan G, Williams GH, Vaidya A. Renin phenotypes to characterize vascular disease, autonomous aldosteronism, and mineralocorticoid receptor activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(6): 1835–1843.
27. Akerstrom T, Crona J, Delgado VA, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS, et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS One* 2012; 7(7): e41926.
28. Monticone S, Castellano I, Versace K, Lucatello B, Veglio F, Gomez-Sanchez CE, et al. Immunohistochemical, genetic and clinical characterization of sporadic aldosterone-producing adenomas. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 411: 146–154.
29. Dekkers T, Ter Meer M, Lenders J, Hermus ARM, Kool LS, Langenhuijsen JF, et al. Adrenal nodularity and somatic mutations in primary aldosteronism: one node is the culprit? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): E1341–E1351.
30. Zennaro M, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(10): 578–589.
31. Seccia T, Caroccia B, Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE, Rossi GP. The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications. *Endocr Rev* 2018; 39(6): 1029–1056.
32. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2296–2305.
33. Lifton P, Dluhy R, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355(6357): 262–265.
34. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5070–5076.

35. Scholl U, Stroelting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Williams CN, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet* 2018; 50(3): 349–354.
36. Scholl U, Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(7): 2533–2538.
37. Scholl U, Stoelting G, Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* 2015: e06315.
38. Monticone S, Buffolo F, Tetti Martina, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(3): R101-R111.
39. Kamenova T, Elenkova A, Zacharieva S. Primary Aldosteronism and Other Forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Diagnostic Approaches. *Endocrinologia* 2024, 1: 3-13 (In Bulgarian) [Каменова Т, Еленкова А, Захариева С. Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – нови диагностични подходи. *Ендокринология* 2024, 1: 3-13].
40. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am* 2019; 99(4): 731–745.
41. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(10): 1929–1936.
42. Williams T, Lenders J, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 689–699.
43. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.
44. Lim P, Jung R, MacDonald T. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 756–760.
45. Steichen O, Lorthioir A, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(3): 196–203.
46. Stowasser M, Gordon R. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiol Rev* 2016; 96(4): 1327–1384.
47. Parthasarathy H, Menard J, White W, Young Jr WF, Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29(5): 980–990.
48. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–21.
49. Funder J, Carey R. Primary Aldosteronism: Where Are We Now? Where to From Here? *Hypertension* 2022; 79(4): 726–735.
50. Levy D, Rocha R, Funder J. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2736–2740.
51. Williams B, MacDonald T, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–2068.
52. Williams B, MacDonald T, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 464–475.

Address for correspondence:

г-р Теодора Каменова,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ №2, София 1431,
e-mail: teodorakrkaменова@gmail.com

Teodora Kamenova, MD,

USHATE „Acad. Ivan Pancev“,
2 Zdrave Str., Sofia 1431,
e-mail: teodorakrkaменова@gmail.com

Връзка между изчислени сърдечно-съдов риск и бъбречен риск при пациенти със захарен диабет тип 2

Боянов, Михаил А., Бакалов, Дениз Ю., Николов, Мирослав Ст.,
Замфирова, Десислава А.

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“ София;
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:
Проф. д-р Михаил Боянов,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Александровска“;
Бул. „Св. Г. Софийски“ 1, София 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Постъпване: 31. 07. 2024
Приемане: 23. 08. 2024

Резюме

Въведение: Хolistичният подход в лечението на захарния диабет тип 2 (ЗДТ2) има за основна цел предпазването от сърдечно-съдови (СС) и бъбречни събития. Големите проучвания за СС-безопасност на антидиабетните медикаменти показват едновременно повлияване и на двата вида нежелани крайни събития – СС- и бъбречни. Връзката между рисковете за възникването им практически не е проучвана.

Целта на настоящия анализ бе с помощта на калкулатори за риска ADVANCE и UKPDS да се изчислят рисковете за бъбречни и СС-събития при пациенти със ЗДТ2 (на неинсулинови средства и с включено инсулинолечение) и да се опише силата на взаимовръзката (корелацията) между двата вида рискове.

Материал и методи: Проведен бе срезов анализ на данни от хоспитализирани пациенти със ЗДТ2, разделени на две групи: участници на неинсулинова терапия (група 1) и такива на лечение с инсулин (група 2). Гликемичните и метаболитни параметри бяха оценени с рутинни методи. Използвани бяха два валидирани калкулатора на риска при ЗДТ2 - UKPDS Risk Engine v2.0 и ADVANCE Risk Engine. Корелацията между СС- и бъбречните рискове бе тествана с непараметричен анализ и бе изчисляван коефициент Rho на Spearman.

Резултати: Включени бяха общо 164 участника (74 мъже, 90 жени), от които 85 на неинсулиново лечение (подгрупа 1) и 79 на инсулиново лечение с или без перорален медикамент (подгрупа 2). Половото разпределение в подгрупа 1 бе 45 жени и 40 мъже, а в подгрупа 2 – 45 жени и 34 мъже. Групата на инсулинолечение се характеризира с по-високи гликиран хемоглобин ($p=0,004$), серумен креатинин ($p=0,002$), отношение албумин/креатинин ($p<0,001$) и по-ниска гломерулна филтрация eGFR ($p=0,023$). Всички изчислени рискове за СС и бъбречни крайни точки бяха значимо по-високи в подгрупа 2 – на инсулинолечение ($p<0,001$). СС-риск по ADVANCE корелираше силно и значимо с риска за поява на албуминурия и бъбречни събития ($Rho = 0,63$), а корелацията с риска за инфаркт и инсулт по UKPDS беше още по-силна ($Rho = 0,71, 0,84$). Най-слаба бе корелацията между риска за албу-

минурия и бъбречни събития по ADVANCE и риска за инфаркт и инсулт по UKPDS ($Rho = 0,39, 0,46$).

Заклучение: Рисковете за неблагоприятни събития от страна на сърцето, мозъка и бъбрека при ЗДТ2 са неразривно свързани. Диагностичният и терапевтичният подход следва да отчитат едновременно състоянието на тези различни таргетни органи. По този начин практически ще се реализира холистичният подход в лечението на ЗДТ2.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, калкулатори на риска, ADVANCE, UKPDS.

Въведение

Сърдечно-съдовата и мозъчно-съдовата заболеваемост и болестност са основна причина за неблагоприятния изход и високите здравни разходи в лечението на захарния диабет тип 2, ЗДТ2 (1). Проучването Framingham Heart Study (FHS) е едно от първите, в които се доказва по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания във всички възрастови групи за индивиди със ЗДТ2, в сравнение с тези без диабет (2). Връзката между диабета и съдовите усложнения е толкова силна, че през 1998 г. ЗДТ2 беше определен като еквивалент на сърдечно-съдово заболяване (3). Затова и Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) поставиха сърдечно-съдовия риск в центъра на диагностичния и лечебния подход при ЗДТ2 като така сложиха край на глюкоцентричния модел (4,5). В препоръките на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2016 г. и 2019 г. се предлага количествена оценка на сърдечно-съдовия риск с помощта на модела SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), както и полуколичествена, основана на клиничните събития / рискови фактори (6).

Подобреният контрол на сърдечно-съдовите (СС) събития при пациентите със ЗДТ2 позволи фокусът да се премести и върху другия еквивалент на СС-болест – ролята на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) (7). В тази връзка основни параметри се оказват изчислената гломерулна филтрация (eGFR) и евентуалното наличие на микро(макро)-албуминурия. Налага се становището, че и ХБЗ само по себе си е еквивалент на сърдечно-съдово заболяване (8). Тези познания доведоха до създаване на концепцията за кардио-ренално-метаболически синдром и

за пряка двупосочна връзка сърце – бъбрек на фона на ЗДТ2 (9).

Множество валидирани калкулатори позволяват предсказване на СС-риск, но твърде малко от тях са валидирани при пациенти със ЗДТ2 (10). Сред най-широко използваните са тези, базирани на данните от проучванията UKPDS и ADVANCE (11-13). Докато в UKPDS са тествани класическите антидиабетни средства (метформин, СУП и инсулин), в проучването ADVANCE са включени и по-съвременни медикаменти. Освен това проучването ADVANCE е позволило разработване и на специфичен калкулатор за бъбречни събития (14). Връзката СС- и бъбречни събития при ЗДТ2 все още не е напълно проучена. Основните данни от литературата идват от големи кохорти, позволяващи пряко сравнение на реализираните инциденти.

Целта на нашия анализ бе да се изследва корелацията между двата изчислени риска – за бъбречни и СС-събития, в 2 подгрупи пациенти със ЗДТ2 – на неинсулинови средства и с включено инсулинолечение.

Материали и методи

Проведен бе срезен анализ на данни от пациенти със ЗДТ2, хоспитализирани между 2017 г. и 2022 г. в Клиниката по ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Александровска“, София. При провеждане на проучването бяха спазени етичните стандарти според декларацията от Хелзинки. Самото проучване бе одобрено от Комисията по медицинска етика към Съвета за медицинска наука на МУ, София в рамките на дисертационна тема.

Критерии за включване бяха: възраст ≥ 40 г.,

наличен ЗДТ2 с поне 1-годишна давност и подписано информирано съгласие за участие в проучването. Изключващи критерии бяха: наличен ЗДТ1; периферна съдова болест с ампутация на крайник, сърдечна недостатъчност ≥ 3 степен по NYHA; терминална бъбречна недостатъчност с eGFR <15 ml/min/1,73 m²; чернодробна недостатъчност; злокачествени заболявания; други ендокринни заболявания, освен добре компенсирани хипотиреоидизъм или еутиреоидна форма на аутоимунен тиреоидит и нодозна струма; бременност.

Участниците бяха разделени на две групи: участници на инсулинова терапия (група 1) и такива на лечение с инсулин (група 2).

Отчетоха се календарната възраст и давността на ЗДТ2, измерени бяха антропометрични показатели като ръст, тегло и индекс на телесната маса (BMI), както и обиколка на талия и ханш. Измерени бяха систолно и диастолно артериално налягане след 5-минутен покой.

Гликемичните и метаболитни параметри бяха оценени с рутинни методи на анализатор Cobas 6000 (всички анализи на Roche, Basel, Швейцария) от сутрешна кръвна проба на гладно: гликиран хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) в % и mmol/mol чрез имуноанализ, липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, изчислен LDL-холестерол, триглицериди в mmol/l) чрез ензимни колориметрични анализи, серумен креатинин в $\mu\text{mol/l}$ чрез ензимен анализ, съотношение албумин/креатинин (ACR в mg/mmol/l и $\mu\text{g/mg}$) в прясна сутрешна проба от урина.

Използвани бяха два добре валидирани калкулатори на риска при ЗДТ2:

- **UKPDS Risk Engine v2.0.** Изчисли се в проценти 10-годишният риск за коронарна съдова болест (CHD), смърт в резултат на коронарна съдова болест (fatal CHD), нефатален инсулт (Stroke) и смъртоносен инсулт (fatal Stroke). Рискът се изчислява на базата на възраст, пол, наличието на предсърдно мъждене, етническата принадлежност, евентуално тютюнопушене, стойностите на HbA_{1c}, систолното артериално налягане, тоталния и HDL – холестерол (11). Приеха се следните категории на риска: нисък ($<15\%$); умерено повишен ($15\%-20\%$) и висок ($\geq 20\%$);

- **ADVANCE Risk Engine** – изчисли се 4-годишен сърдечно-съдов риск за значими сърдечно-съдови събития. Калкулаторът включва пол,

възраст и възраст при диагнозата ЗД, давност на диабета, обиколка на талията, систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане, HbA_{1c}, съотношение албумин/креатинин в урина (ACR), eGFR, non-HDL-холестерол; информация за наличието на лекувана хипертония, ретинопатия и предсърдно мъждене. Въз основа на тези показатели се определя 4-годишният риск от ССЗ, като високорискови са пациентите с $\geq 8\%$ (което отговаря на 10-годишен риск $\geq 20\%$), с умерен риск тези с риск от 4% до 8% и с нисък риск – тези с риск $<4\%$) (13).

Всички анализи бяха извършени с програмата SPSS 13.0 за Windows (SPSS Corp., Чикаго, Илинойс). Размерът на извадката беше избран на базата на минимум 50 участници във всяка подгрупа с различен СС-риск, за да се осигури достатъчна статистическа сила. Извършен бе описателен и честотен анализ. Данните бяха проверени за нормално разпределение с тестовете на Ливайн. Използвани са средни стойности и стандартни отклонения. За междугрупови сравнения са ползвани анализи по ANOVA и Mann-Whitney. Поради липса на нормално разпределение на изчисляваните рискове, корелацията помежду им бе тествана с непараметричен анализ и бе изчислен коефициент Rho на Spearman. Статистическата значимост беше определена като $p \leq 0,05$ (двустранно).

Резултати

Включени бяха общо 164 участника (74 мъже, 90 жени), от които 85 на инсулиново лечение (подгрупа 1) и 79 на инсулиново лечение с или без перорален медикамент (подгрупа 2). Половото разпределение в подгрупа 1 бе 45 жени и 40 мъже, а в подгрупа 2 – 45 жени и 34 мъже. В Таблица 1 са представени най-важните клинични и антропометрични данни на участниците в проучването.

Обсъждане

Представеното проучване изследва връзката между сърдечно-съдовите и бъбречни рискове при пациенти със ЗДТ2. Използваните калкулатори за изчисление на риска са валидирани само за пациенти със ЗДТ2. Между двете подгрупи – на неинсулиново и на инсулиново лечение, установихме разлики по отношение давността на диабета, гликемичния контрол и всички изследвани параметри на бъбречната функция (eGFR и албуминурия). Всички изчислени рискове в % по ADVANCE и UKPDS бяха по-високи в групата на инсулинолечение. Сърдечно-съдовият риск по формулата на ADVANCE

показа силна корелация с всички останали изчислени рискове (бъбречни по ADVANCE и сърдечно-мозъчно-съдови по UKPDS), докато корелацията между изчислените бъбречни рискове по ADVANCE и сърдечно-мозъчно-съдовите рискове по UKPDS бе доста по-слаба. Като цяло, нашето проучване потвърждава хипотезата за силна връзка между състоянието на бъбречната функция и съответно риска за бъбречни събития и изчислените СС- и мозъчно-съдови рискове. Така се подкрепя и виждането за СС- и бъбречния риск като тясно свързани параметри от един голям континуум.

Интересът към бъбречните събития се засили, когато започнаха да се изучават в де-

Таблица 1. Най-важни клинични и антропометрични данни на участниците в проучването, представени по подгрупи (1 – ЗДТ2 на неинсулиново лечение; 2 – ЗДТ2 на инсулинолечение).

Параметър	Подгрупа	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.
Възраст (години)	1	58,3	9,243	40	81
	2	61,8	10,266	40	83
Възраст при откриване на диабет (години)	1	51,9	9,9	33	73
	2	48,2	11,867	37	83
Давност на ЗД (години)*	1	6,4	6,7	1	37
	2	13,6	8,7	1	37
Систолно артериално налягане (mm Hg)*	1	134,4	18,2	70	200
	2	131,4	20,0	90	200
Диастолно артериално налягане (mm Hg)*	1	83,2	10,8	50	120
	2	78,7	10,9	50	100
Индекс на телесна маса (kg/m ²)	1	33,0	5,8	19,3	53,2
	2	32,1	6,9	20,4	54,1
Обиколка на талията (cm)	1	104,7	16,9	70	139
	2	102,4	16,8	66	143
Съотношение талия / ханш	1	0,99	0,10	0,7	1,2
	2	0,96	0,10	0,7	1,2

* P<0,05 за сравнението между групи 1 и 2:

Данните от Таблица 1 показват значима разлика в давността на диабета и диастолното артериално налягане между двете подгрупи. В Таблица 2 са обобщени основните лабораторни характеристики на двете подгрупи участници в проучването.

Таблица 2. Основни метаболитни характеристики на двете подгрупи участници в проучването

Параметър	Подгрупа	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.
Гликиран хемоглобин A _{1c} (%) *	1	8,3	2,1	5,0	15,8
	2	10,2	2,5	6,0	15,2
Триглицериди (mmol/l)	1	2,45	2,11	0,46	13,9
	2	2,85	2,63	0,60	13,8
HDL-холестерол (mmol/l)	1	1,12	0,37	0,34	2,2
	2	1,16	0,37	0,36	2,8
LDL-холестерол (mmol/l)	1	2,97	1,10	0,40	5,9
	2	2,64	1,38	0,67	7,3
Серумен креатинин (μmol/l)*	1	77,2	20,2	39,0	148,0
	2	109,0	77,9	42,0	383,2
Гломерулна филтрация, eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)*	1	81,5	25,7	33,3	153,5
	2	70,4	30,5	19,3	147,4
Уринен албумин/креатинин, ACR (mg/mmol) *	1	15,5	65,0	0,28	492,6
	2	48,5	141,9	0,22	898,7
Уринен албумин/креатинин, ACR, mcg/mg *	1	137,0	574,9	2,5	4354,1
	2	428,3	1254,4	1,9	7944,2

* p<0,05 за междугрупова разлика (група 1 спрямо група 2)

От Таблица 2 се вижда, че групата на инсулинолечение е имала по-високи гликиран хемоглобин (p=0,004), серумен креатинин (p=0,002), отношение албумин/креатинин (p<0,001 за mcg/mg, както и за mg/mmol) и по-ниска гломерулна филтрация eGFR (p=0,023).

Данните за изчисления сърдечно-съдов и бъбречен риск при участниците със ЗДГ2 са представени в Таблица 3.

тайли сърдечно-съдовите ползи на различните медикаментозни стратегии за лечение на диабета, при което се отчитат и големи ползи по отношение на бъбрека (15). Като следващ етап на познанието се явяват насочени анализи на СС-ползи при пациенти с напреднало диабетно ХБЗ (16,17), както и обратното – за бъбречни ползи при лечение на пациентите със сърдечна недостатъчност (18).

Разбирането за връзка между състоянието на сърцето, бъбреците и големите съдове, само по себе си, не е ново. В оригинална българска разработка по темата се доказва, че при

болните с напреднали степени на ХБЗ се наблюдава струпване на СС-рискови фактори, а също и повишена честота на самите събития (19). Сложните взаимовръзки сърце-бъбрек доведоха до формулирането на няколко различни вида кардиоренален синдром (9). В това взаимоотношение сърцето и бъбрекът се явяват равнопоставени. ХБЗ се възприема като един от главните причинители на СС- и бъбречни събития (16), а спадът в гломерулната филтрация се разглежда като важен прогностичен фактор за бъдещи неблагоприятни събития при ЗД тип 2 (20).

Затова и наскоро беше формулиран нов съчетан синдром в метаболитната медицина – сърдечно-съдов и бъбречен метаболитен синдром (21).

Едновременното изследване на бъбречните и сърдечно-съдовите крайни събития зачести през последното десетилетие. Така например, метаанализ на ефектите от приложението на различните SGLT-2 инхибитори отчита едновременно благоприятно повлияване на двата вида събития (22,23). По същия начин проучвания за ефикасността на GLP-1 аналозите документират едновременно намаляване на сърдечните и бъбречните крайни събития (24). Никой от тези големи анализи

обаче не търси пряка връзка между двата вида събития – сърдечно-съдови и бъбречни. Все още не е съвсем ясно какъв е количественият принос на единия вид събития към възникването на другия вид. Статистическите зависимости в тази област все още не са подробно описани и анализирани.

В това се крие и голямото предимство на настоящото проучване. То изследва пряко взаимовръзката (силата на асоциацията) между двата вида събития и показва, че около 10% до 35% от вариабилността в единия вид събития може да се асоциира с появата на другия вид събития.

Недостатък на проучването е, че се поставят изчислени рискове, а не реално от-

Таблица 3. Данни за изчисления сърдечно-съдов и бъбречен риск при участниците със захарен диабет тип 2 (в %).

Изчислен риск	Подгрупа*	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.
Калкулатор ADVANCE					
Общ СС-риск (%)	1	3,9%	3,5%	0,5%	16,5%
	2	8,3%	7,1%	1,1%	38,3%
	Общо	6,0%	5,9%	0,5%	38,3%
Риск за поява на албуминурия (%)	1	48,5%	28,4%	19,7%	100,0%
	2	67,8%	33,2%	16,8%	100,0%
	Общо	57,8%	32,2%	16,8%	100,0%
Риск за големи бъбречни събития (%)	1	0,5%	1,1%	0,1%	6,0%
	2	4,0%	8,0%	0,1%	31,8%
	Общо	2,2%	5,9%	0,1%	31,8%
Калкулатор UKPDS					
Риск за коронарна болест (%)	1	22,4%	15,5%	2,6%	73,6%
	2	32,5%	18,8%	7,4%	98,9%
	Общо	27,3%	17,9%	2,6%	98,9%
Риск за инсулт (%)	1	10,6%	13,6%	1,1%	88,1%
	2	20,2 %	20,1 %	1,0%	89,7%
	Общо	15,3 %	17,7 %	1,0 %	89,7 %

Всички изчислени рискове от СС и бъбречни събития бяха значимо по-високи в подгрупа 2 - на инсулинолечение ($p < 0,001$).

Съпоставихме отделните изчислени рискове един спрямо друг, за да оценим връзката между тях. Коефициентите на Spearman са представени в Таблица 4.

четени събития. За да се получи значим резултат, основан на реализирани крайни точки, са необходими хиляди и понякога десетки хиляди участници. Такъв дизайн е непостижим в рамките на един университетски център, а вероятно и в рамките на цялата ни страна (не на последно място и заради финансови съображения).

В **заключение**, нашето проучване предлага интересен модел за оценка на асоциацията

между сърдечно-съдовия и бъбречния риск при пациенти със ЗД тип 2, като ползата от подобни анализи би била по-голяма в големи групи лица и на популационно, а не на индивидуално ниво (при отделния пациент). От клинична гледна точка не бива да се забравя, че рискът от големи съдови събития в сърцето и мозъка е тясно свързан с бъбречната функция и риска за неблагоприятни бъбречни събития.

Таблица 4. Взаимовръзка между изчисления CC-риск по формулите на UKPDS и ADVANCE, и бъбречния риск по ADVANCE (коэффициент Rho на Spearman).

		ADVANCE CC-риск в %	ADVANCE - риск в % за поява на албинурия	ADVANCE - риск в % за големи бъбречни събития	UKPDS - % риск за коронарна болест	UKPDS - % риск за инсулт
ADVANCE -CC-риск (%)	Spearman's rho	1,000	0,63	0,63	0,71	0,84
	Значимост, p	●	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ADVANCE - риск за поява на албинурия (%)	Spearman's rho	0,63	1,000	0,67	0,36	0,37
	Значимост, p	<0,001	●	<0,001	<0,001	<0,001
ADVANCE - риск за големи бъбречни събития (%)	Spearman's rho	0,63	0,67	1,00	0,39	0,46
	Значимост, p	<0,001	<0,001	●	<0,001	<0,001
UKPDS - риск за коронарна болест (%)	Spearman's rho	0,71	0,36	0,39	1,000	0,69
	Значимост, p	<0,001	<0,001	<0,001	●	<0,001
UKPDS - риск за инсулт (%)	Spearman's rho	0,84	0,37	0,46	0,69	1,000
	Значимост, p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	●

Сърдечно-съдовият риск, изчислен по формулата на ADVANCE, показва силна корелация с всички останали изчислени рискове (бъбречни по ADVANCE и сърдечно-мозъчно-съдови по UKPDS). Доста по-слаба бе корелацията между изчислените бъбречни рискове по ADVANCE и сърдечно-мозъчно-съдовите рискове по UKPDS. Като цяло, всички корелации достигнаха висока статистическа значимост.

Correlations Between Estimated Cardiovascular Risk and Renal Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Boyanov, Mihail A., Bakalov, Deniz Y., Nikolov, Miroslav St., Zamfirova, Desislava A.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL "Alexandrovska" Sofia; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sofia Medical University

Address for correspondence:

Prof. Dr. Mihail Boyanov,

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
UMBAL „Alexandrovska“;
Bul. „St. G. Sofiyski“ 1, Sofia 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Submitted: 31. 07. 2024

Accepted: 23. 08. 2024

Abstract

Introduction: The holistic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) aims to prevent cardiovascular (CV) and renal events. Large CV-safety studies of antidiabetic drugs show a simultaneous effect on both types of adverse end-events – CV- and renal ones. The relationship between the risks of their occurrence has actually not been studied yet.

The aim of the present analysis was to apply the ADVANCE and UKPDS risk calculators to calculate the risks of renal and CV events in patients with T2DM (on non-insulin agents and with insulin treatment included) and to describe the strength of the relationship (correlation) between the two types of risks.

Material and methods: A cross-sectional analysis was performed on data from hospitalized patients with T2DM, divided into two groups: participants on non-insulin therapy (group 1) and those on insulin treatment (group 2). Glycemic and metabolic parameters were assessed by routine methods. Two validated risk calculators for DMT2 were used – the UKPDS Risk Engine v2.0 and the ADVANCE Risk Engine. The correlations between CV and renal risks were tested with non-parametric analysis and Spearman's Rho coefficient was calculated.

Results: A total of 164 participants (74 men, 90 women) were included, of whom 85 on non-insulin treatment (subgroup 1) and 79 on insulin treatment with or without oral medication (subgroup 2). The gender distribution in subgroup 1 was 45 women and 40 men, and in subgroup 2 – 45 women and 34 men. The insulin treatment group was characterized by higher glycosylated hemoglobin ($p=0,004$), serum creatinine ($p=0,002$), albumin/creatinine ratio ($p<0,001$) and lower glomerular filtration eGFR ($p=0,023$). All calculated risks for CV- and renal endpoints were significantly higher in subgroup 2 – on insulin treatment ($p<0,001$). CV-risk according to ADVANCE correlated strongly and significantly with the risk of albuminuria and renal events ($Rho = 0,63$), and the correlation with the risks of heart attack and stroke according to UKPDS was even stronger ($Rho = 0,71, 0,84$). The weakest correlation was between the ADVANCE risk of albuminuria and renal events and the UKPDS-based risk of heart attack and stroke ($Rho = 0,39, 0,46$).

Conclusion: The risks of adverse cardiac, cerebral, and renal events in T2DM are strongly correlated. The diagnostic and therapeutic approach should simultaneously consider the status of these different target organs. In this way, the holistic approach in the treatment of DM2 will be practically implemented.

Key words: type 2 diabetes, risk calculators, ADVANCE, UKPDS.

Introduction

Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality are a major cause of the negative outcome and high healthcare costs in type 2 diabetes mellitus (T2DM) (1). The Framingham Heart Study (FHS) was one of the first to demonstrate a higher incidence of cardiovascular disease in all age groups with T2DM compared to those without diabetes (2). The relationship between diabetes and vascular complications is so strong that in 1998 T2DM was defined as an equivalent of cardiovascular disease (3). Therefore, both the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) put cardiovascular risk at the center of the diagnostic and treatment approach in T2DM, thereby replacing the glucocentric model (4,5). The 2016 and 2019 European Society of Cardiology (ESC) recommendations suggest a quantitative assessment of cardiovascular risk using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) model, as well as a semi-quantitative approach based on clinical events/risk factors (6).

Improved control of cardiovascular (CV) events in patients with type 2 DM has allowed the focus to shift to the other equivalent of CV disease, the chronic kidney disease (CKD) (7). In this regard, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the presence of micro(macro)-albuminuria are the main parameters. It is acknowledged that CKD itself is an equivalent to cardiovascular disease (8). This knowledge led to the creation of the concept of cardio-renal-metabolic syndrome and of a direct two-way heart-kidney relationship in the background of T2DM (9).

Many validated calculators allow prediction of CV risk, but too few of them have been validated in patients with type 2 DM (10). Among the most

widely used are those based on data from the UKPDS and ADVANCE studies (11-13). While the classic antidiabetic drugs (metformin, SUs and insulin) were tested in the UKPDS, the ADVANCE study also included more modern drugs. In addition, the ADVANCE trial has also enabled the development of a specific renal event calculator (14). The relationship between CV and renal events in T2DM has not yet been fully explored. The main literature data come from large cohorts allowing direct comparison of realized incidents.

The aim of our analysis was to explore the correlation between the two calculated risks – for renal and CV events, in 2 subgroups of patients with T2DM – on non-insulin agents and with included insulin treatment.

Materials and methods

A cross-sectional analysis of data from patients with T2DM hospitalized between 2017 and 2022 at the Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases of UMBAL „Alexandrovska“, Sofia was conducted. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the Medical Science Council of MU-Sofia within the dissertation thesis.

Inclusion criteria were: age ≥ 40 years, presence of T2DM for at least 1 year, and signed informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were: presence of type 1 DM; peripheral vascular disease with limb amputation, heart failure \geq NYHA grade 3; end-stage renal disease with eGFR < 15 ml/min/1.73m²; liver failure; malignant diseases; other endocrine diseases, except for well-compensated

hypothyroidism or euthyroid form of autoimmune thyroiditis and goiter nodosa; pregnancy.

Participants were divided into two groups: participants on non-insulin therapy (group 1) and those on insulin treatment (group 2).

The chronological age and duration of T2DM were recorded, and anthropometric parameters such as height, weight and body mass index (BMI), as well as waist and hip circumference, were measured. Systolic and diastolic blood pressure were measured after 5 minutes of rest.

Glycemic and metabolic parameters were assessed by routine methods on a Cobas 6000 analyzer (all Roche assays, Basel, Switzerland) from a morning fasting blood sample: glycated hemoglobin A1c (HbA_{1c}) in % and mmol/mol by immunoassay, lipid profile (total cholesterol, HDL-cholesterol, calculated LDL-cholesterol, triglycerides in mmol/l) by enzymatic colorimetric assays, serum creatinine in $\mu\text{mol/l}$ by enzymatic assay, albumin/creatinine ratio (ACR in mg/mmol/l and $\mu\text{g/mg}$) in fresh morning urine sample.

Two well-validated CVD risk calculators were used:

- **UKPDS Risk Engine v2.0.** The 10-year risks for CHD, fatal CHD, nonfatal stroke, and fatal stroke were calculated as a percentage. The risk is calculated on the basis of age, sex, presence of atrial fibrillation, ethnicity, possible smoking, HbA_{1c} values, systolic arterial pressure, total and HDL cholesterol (11). The following risk categories were accepted: low (<15%); moderately elevated (15% - 20%) and high ($\geq 20\%$);

- **ADVANCE Risk Engine** - 4-year cardiovascular risk for major cardiovascular events was calculated. The calculator includes sex, age and age at diagnosis of DM, duration of diabetes, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA_{1c}, urine albumin/creatinine ratio (ACR), eGFR, non-HDL-cholesterol; information on the presence of treated hypertension, retinopathy and atrial fibrillation. Based on these indicators, the 4-year risk of CVD is determined, with high-risk patients with $\geq 8\%$ (corresponding to a 10-year risk $\geq 20\%$), moderate risk those with a risk of 4% to 8%, and low risk - those with a risk <4% (13).

All analyses were performed with SPSS 13.0 for Windows (SPSS Corp., Chicago, IL). The sample size was chosen based on a minimum of 50 participants in each subgroup with different CV-risk to ensure statistical power. Descriptive and frequency analysis was performed. Data were checked for normal

distribution with Levine's tests. Means and standard deviations were used. ANOVA and Mann-Whitney analyzes were used for intergroup comparisons. Due to the lack of a normal distribution of the calculated risks, the correlation between them was tested by non-parametric analysis and Spearman's Rho coefficient was calculated. Statistical significance was defined as $p \leq 0,05$ (two-tailed).

Results

A total of 164 participants (74 men, 90 women) were included, of whom 85 were on non-insulin treatment (subgroup 1) and 79 were on insulin treatment with or without oral medication (subgroup 2). The gender distribution in subgroup 1 was 45 women and 40 men, and in subgroup 2 - 45 women and 34 men. *Table 1* presents the most important clinical and anthropometric data of the study participants.

Discussion

The present study explored the relationship between cardiovascular and renal risks in patients with type 2 DM. The risk calculators used were validated for patients with type 2 DM. Between the two subgroups - on non-insulin and on insulin treatment, we found differences regarding the duration of diabetes, glycemic control and all studied parameters of renal function (eGFR and albuminuria). All ADVANCE and UKPDS % estimated risks were higher in the insulin treatment group. ADVANCE cardiovascular risk showed a strong correlation with all other estimated risks (ADVANCE renal and UKPDS cardiovascular), while the correlation between ADVANCE renal and UKPDS cardiovascular risks was much weaker. Overall, our study supports the hypothesis of a strong association between renal function status and, accordingly, the risk of renal events and estimated CV and cerebrovascular risks. This supports the view of CV and renal risk as closely related parameters of a large continuum.

Interest in renal events has increased as the cardiovascular benefits of various drug strategies for the treatment of diabetes began to be studied in detail, with large renal benefits reported (15). As the next stage of knowledge, there are targeted analyzes of CV-benefits in patients with advanced diabetic CKD (16,17), as well as the opposite - for renal benefits in the treatment of patients with heart failure (18).

The understanding of a relationship between the condition of the heart, kidneys and great vessels

is not, in itself, new. In an original Bulgarian study on the subject, it is proven that in patients with advanced stages of CKD, there is an accumulation of CV-risk factors, and also an increased frequency of the events themselves (19). Complex heart-kidney relationships have led to the formulation of several different types of cardiorenal syndrome (9). In this relationship, the heart and the kidney are equal players. CKD is perceived as one of the main causes of CV and renal events (16), and the decline in glomerular filtration is considered an important prognostic factor for future adverse events in type 2 DM (20). Therefore, a new combined syndrome was recently

formulated in metabolic medicine – cardiovascular and renal metabolic syndrome (21).

Concomitant investigation of renal and cardiovascular endpoints has increased in frequency over the past decade. For example, a meta-analysis of the effects of different SGLT-2 inhibitors reported a simultaneous beneficial effect on both types of events (22,23). Similarly, studies of the efficacy of GLP-1 analogs have documented concomitant reductions in cardiac and renal end-events (24). However, none of these large analyses looked for a direct relationship between the two types of events—cardiovascular and renal ones. It is still not entirely clear what

Table 1. The most important clinical and anthropometric data of the study participants, presented by subgroups (1 – type 2 diabetes mellitus on non-insulin treatment; 2 – type 2 diabetes mellitus on insulin treatment).

Variable	Group	Mean	St. dev	Min.	Max.
Age (years)	1	58,3	9,243	40	81
	2	61,8	10,266	40	83
Age at diabetes diagnosis (years)	1	51,9	9,9	33	73
	2	48,2	11,867	37	83
Duration of diabetes (years)*	1	6,4	6,7	1	37
	2	13,6	8,7	1	37
Systolic blood pressure (mm Hg)*	1	134,4	18,2	70	200
	2	131,4	20,0	90	200
Diastolic blood pressure (mm Hg)*	1	83,2	10,8	50	120
	2	78,7	10,9	50	100
BMI (kg/m ²)	1	33,0	5,8	19,3	53,2
	2	32,1	6,9	20,4	54,1
Waist circumference (cm)	1	104,7	16,9	70	139
	2	102,4	16,8	66	143
WHR	1	0,99	0,10	0,7	1,2
	2	0,96	0,10	0,7	1,2

* P<0,05 between group 1 and group 2

The data in *Table 1* show a significant difference in the duration of diabetes and diastolic blood pressure between the two subgroups. *Table 2* summarizes the main laboratory characteristics of the two subgroups of study participants.

Table 2. Main metabolic characteristics of the two subgroups of study participants.

Variable	Group	Mean	St. dev	Min.	Max.
Glycated hemoglobin A1c (%) *	1	8,3	2,1	5,0	15,8
	2	10,2	2,5	6,0	15,2
Triglycerides (mmol/l)	1	2,45	2,11	0,46	13,9
	2	2,85	2,63	0,60	13,8
HDL-cholesterol (mmol/l)	1	1,12	0,37	0,34	2,2
	2	1,16	0,37	0,36	2,8
LDL-cholesterol (mmol/l)	1	2,97	1,10	0,40	5,9
	2	2,64	1,38	0,67	7,3
s-Creatinine (µmol/l)*	1	77,2	20,2	39,0	148,0
	2	109,0	77,9	42,0	383,2
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)*	1	81,5	25,7	33,3	153,5
	2	70,4	30,5	19,3	147,4
Urinary albumin/creatinine ratio, ACR (mg/mmol) *	1	15,5	65,0	0,28	492,6
	2	48,5	141,9	0,22	898,7
Urinary albumin/creatinine ratio, ACR, mcg/mg *	1	137,0	574,9	2,5	4354,1
	2	428,3	1254,4	1,9	7944,2

* P<0,05 between group 1 and group 2

Table 2 shows that the insulin treatment group had higher glycated hemoglobin (p=0,004), serum creatinine (p=0,002), albumin/creatinine ratio (p<0,001 for µg/mg as well as for mg/mmol) and lower glomerular filtration rate, eGFR (p=0,023).

Data for estimated cardiovascular and renal risk in participants with type 2 diabetes mellitus are presented in Table 3.

the relative contribution of one type of event is to the development of the other type. Statistical associations in this area have not yet been described and analyzed in detail.

This is where the great advantage of the present study lies. It directly examines the relationship (the strength of association) between the two types of events and shows that about 10% to 35% of the variability in one type of event can be attributed to the variance of the other type of event.

A disadvantage of the study is that it compares calculated risks rather than actually reported events. Thousands and sometimes tens of thousands of participants are needed to produce a meaningful result

based on hard endpoints. Such a design is unreal within a university center, and probably within our entire country (not least because of financial considerations).

In conclusion, our study offers an interesting model for assessing the association between cardiovascular and renal risk in patients with type 2 DM, and the benefit of such analyses would be greater in large groups of individuals and at the population rather than individual level (in the solitary patient). From a clinical point of view, it should not be forgotten that the risk of major vascular events in the heart and brain is closely related to renal function and the risk of adverse renal events.

Table 3. Data on estimated cardiovascular and renal risk in the participants with type 2 diabetes (in %).

Calculated risks	Group	Mean	St. Dev.	Min.	Max.
ADVANCE					
Total CV-risk (%)	1	3,9%	3,5%	0,5%	16,5%
	2	8,3%	7,1%	1,1%	38,3%
	Total	6,0%	5,9%	0,5%	38,3%
Risk for albuminuria (%)	1	48,5%	28,4%	19,7%	100,0%
	2	67,8%	33,2%	16,8%	100,0%
	Total	57,8%	32,2%	16,8%	100,0%
Risk of major renal events (%)	1	0,5%	1,1%	0,1%	6,0%
	2	4,0%	8,0%	0,1%	31,8%
	Total	2,2%	5,9%	0,1%	31,8%
UKPDS Calculator					
Risk of coronary heart disease (%)	1	22,4%	15,5%	2,6%	73,6%
	2	32,5%	18,8%	7,4%	98,9%
	Total	27,3%	17,9%	2,6%	98,9%
Risk of stroke (%)	1	10,6%	13,6%	1,1%	88,1%
	2	20,2 %	20,1 %	1,0%	89,7%
	Total	15,3 %	17,7 %	1,0 %	89,7 %

All calculated risks for CV and renal events were significantly higher in subgroup 2 – on insulin treatment ($p < 0,001$).

We compared the individual estimated risks against each other to assess the relationship between them. Spearman coefficients are presented in *Table 4*.

Table 4. Correlation between the calculated CV risk according to the UKPDS and ADVANCE formulas, and renal risk according to ADVANCE (Spearman's Rho coefficient).

		ADVANCE CV-risk (%)	ADVANCE - albuminuria risk (%)	ADVANCE - risk of major renal events (%)	UKPDS - % risk of CHD (%)	UKPDS - risk of stroke (%)
ADVANCE - CV-risk (%)	Spearman's rho	1,000	0,63	0,63	0,71	0,84
	Significance, p	●	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ADVANCE - albuminuria risk (%)	Spearman's rho	0,63	1,000	0,67	0,36	0,37
	Significance, p	<0,001	●	<0,001	<0,001	<0,001
ADVANCE - risk of major renal events (%)	Spearman's rho	0,63	0,67	1,00	0,39	0,46
	Significance, p	<0,001	<0,001	●	<0,001	<0,001
UKPDS - risk of CHD (%)	Spearman's rho	0,71	0,36	0,39	1,000	0,69
	Significance, p	<0,001	<0,001	<0,001	●	<0,001
UKPDS - риск за инсулам (%)	Spearman's rho	0,84	0,37	0,46	0,69	1,000
	Significance, p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	●

Cardiovascular risk calculated by the ADVANCE formula showed a strong correlation with all other calculated risks (renal by ADVANCE and cardiovascular by UKPDS). The correlation between ADVANCE calculated renal risks and UKPDS cardiovascular risks was much weaker. Overall, all correlations reached high statistical significance.

References

1. **IDF Atlas, 10th edition 2021.** Bulgaria–diabetes report 2000–2045. <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/30/bg.html>.
2. **Qazi MU, Malik S.** Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart* 2013; 8(1): 43-48.
3. **Kuusisto J, Laakso M.** Update on type 2 diabetes as a cardiovascular disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(2): 331.
4. **ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.,** on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S158-S190.
5. **Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(12): 1925-1966.
6. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.;** ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323.
7. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group.** KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5S): S1-S127.
8. **Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS.** The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol* 2008; 102(12): 1668-1673.

9. **Kundurdjiev A.** Cardiorenal syndrome. *Monograph, Excelsior, Sofia 2019* (In Bulgarian) [Кундурджиев А. Кардиоренален синдром. Монография, Изд. Екселсиор, София, 2019].
10. **van Daalen KR, Zhang D, Kaptoge S, Paige E, Di Angelantonio E, Pennells L.** Risk estimation for the primary prevention of cardiovascular disease: considerations for appropriate risk prediction model selection. *Lancet Glob Health* 2024; 12(8): e1343-e1358.
11. **Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6): 671-679.
12. **Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR.** UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33(7): 1776-1781.
13. **Kengne AP.** The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(9-10): 376-381.
14. **Ohkuma T, Jun M, Chalmers J, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al.; ADVANCE Collaborative Group.** Combination of Changes in Estimated GFR and Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(6): 862-872.
15. **Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators.** Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357.
16. **Gerstein HC, Mian R, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Del Prato S, Lam CSP, et al.** Cardiovascular and renal outcomes with varying degrees of kidney disease in high-risk people with type 2 diabetes: An epidemiological analysis of data from the AMPLITUDE-O trial. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(4): 1216-1223.
17. **Di Marco M, Scilletta S, Miano N, Marrano N, Natalicchio A, Giorgino F, et al.** Cardiovascular risk and renal injury profile in subjects with type 2 diabetes and non-albuminuric diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 344.
18. **Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, Watt A, Watson MA, Staplin N, et al.** UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPDATE. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 310.
19. **Liubomirova M.** Chronic kidney failure in the predialysis stage and cardiovascular risk factors. *PhD Dissertation, Sofia, 2007* (In Bulgarian) [Любомирова М. Хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий и сърдечно-съдови рискови фактори. Дисертационен труд за научно-образователна степен „доктор по медицина“, София, 2007].
20. **Sartore G, Ragazzi E, Deppieri E, Lapolla A.** Is eGFR Slope a Novel Predictor of Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2024; 2024: 8859678.
21. **Sebastian SA, Padda I, Johal G.** Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024; 49(2): 102344.
22. **Felix N, Gauza MM, Teixeira L, Guisso MES, Nogueira A, Dagostin CS, et al.** Cardiovascular Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Korean Circ J* 2024. doi: 10.4070/kcj.2023.0241.
23. **Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Chuang MH, See CY, Yeh TH, et al.** Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 290.
24. **Rivera FB, Cruz LLA, Magalong JV, Ruyeras JMMJ, Aparece JP, Bantayan NRB, et al.** Cardiovascular and renal outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonists among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Prev Cardiol* 2024; 18: 100679.

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 Орбецова, *Главен редактор*

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*

Mobile (++359) 887771322,
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. Оригиначните 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 помещават 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 or 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 or 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 предоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подредянето 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: Brave-man 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: Brave-man 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*

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*

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. г-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

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Diabetes, 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

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431 София;
Мобилен: 0887771322 (Проф. Мария Орбецова), E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,
2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Mobile: (+359) 0887771322 (Prof. Maria Orbetzova) E-mail: morbetzova@abv.bg

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

- SCOPUS Elsevier

**Bibliographic Databases
(2001-2017)**

- EMBASE

- Bulgarian Citation Index

(since 1996)

- EBSCO

(since 2019)