



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Цв. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Т. Веков, Д. Цанова, М. Драганова, М. Влахова.</i> Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на рекомбинантните инсулинови аналози за лечение на захарен диабет	3
---	---

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>Г. Янков, Н. Янев, М. Алексиева, С. Иванова, Е. Меков.</i> Случай на медиастинален комбиниран анапластичен и папиларен карцином на щитовидната жлеза	11
---	----

ОБУЧЕНИЕ

<i>М. Боянова.</i> Захарен диабет и гастроинтестинални заболявания	17
--	----

РЕФЕРАТИ

ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Лечение с инсулин при лошо контролиран захарен диабет тип 2 – правилна стратегия и през 2020 година.....	22
--	----

КЛИНИЧНИ ПЕРЛИ

Клиничен случай: 36-годишна жена с хипергликемия	25
--	----

ОТ СИМПТОМА КЪМ ДИАГНОЗАТА

Окапване на миглите при хипотиреоидизъм.....	30
--	----

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

Клинични препоръки за диагностиката и лечението на моногенен захарен диабет при деца и подрастващи.....	31
---	----

ОБЗОР ПО КЛИНИЧЕН ПРОБЛЕМ

Хипофизна апоплексия.....	40
---------------------------	----

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомуercialни права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author's opinions and statements expressed in their publications as well as for the accuracy and the sources of data to which the authors refer in their publications.

Authors retain all rights on his / her intellectual property rights on their respective publications, except the rights of publication and commercial use.

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2021

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Организационен секретар д-р М. Боянова

Стилова редакция и корекция В. Цъклева

Страниране Д. Големанова

Корица и фотография Д. Големанова

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

☎ 02 952 23 93,

<http://cml.mu-sofia.bg>

e-mail: m.vankova@cml.mu-sofia.bg

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФИКАСНОСТ И РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА РЕКОМБИНАНТНИТЕ ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Т. Веков, Д. Цанова, М. Драганова, М. Влахова

Медицински университет – Плевен

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC EFFICIENCY AND COST-EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT INSULIN ANALOGUES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

T. Vekov, D. Tsanova, M. Draganova, M. Vlahova

Medical University – Pleven

Резюме. Представено е моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез стохастичен микросимуляционен модел ECHO-T2DM. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са базирани на терапевтичните резултати, регистрирани в пет многоцентрови, рандомизирани, контролирани, открити клинични изпитвания, с продължителност 26 и 52 седмици, включващи общо 2408 пациенти със захарен диабет (DM) (548 пациенти с T1DM и 1860 пациенти с T2DM). Първичната крайна точка във всички клинични изпитвания е средната промяна на нивото на гликирания хемоглобин (HbA1c). Вторичните крайни точки включват плазмена глюкоза на гладно и постпрандиална плазмена глюкоза. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна плавец. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт TreeAgePro Healthcare. Проведени са анализ CEA и косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните рекомбинантни инсулинови аналози. За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността. Въз основа на анализа и изготвения модел могат да се направят изводите, че в групата на рекомбинантните инсулинови аналози insulin degludec/insulin aspart доминира insulin glargine и insulin detemir в комбинация с insulin aspart с подобрена терапевтична и разходна ефективност. Insulin degludec/insulin aspart и insulin glargine са разходно ефективни терапии в сравнение с бифазния insulin aspart 30, защото съотношението на допълнителните разходи и допълнителните здравни ползи има стойност, която е значително под прага за разходна ефективност. Insulin detemir в комбинация с insulin aspart не е разходно ефективна терапия в сравнение с insulin glargine, въпреки демонстрираната подобрена терапевтична ефикасност, поради твърде високата цена за годишна терапия.

Ключови думи: захарен диабет/лечение, рекомбинантни инсулинови аналози/терапевтична ефикасност, ефективност на разходите

Abstract. Modelling of data on future health benefits and costs after the end of clinical trials ECHO-T2DM using the stochastic microsimulation model is presented. The model included all possible health conditions, reflecting the course of the disease, and provides all the probabilities of transition from one health condition to another. Input data in the model are based on therapeutic results recorded in five multicentre, randomized, controlled, open-label clinical trials, lasting 26 and 52 weeks, including a total of 2408 patients

with diabetes mellitus (DM) (548 patients with T1DM and 1860 patients with T2DM). The primary endpoint in all clinical trials was the mean change in the glycated haemoglobin (HbA1c) level. Secondary endpoints included fasting plasma glucose and postprandial plasma glucose. The time horizon of the model was lifetime. Costs and benefits are discounted with 3.5% per annum. The chosen perspective was the point of view of the payer. The modelling was performed using the TreeAgePro Healthcare software product. CEA analysis and indirect comparison based on network meta-analysis were performed. The incremental ratio of additional costs and additional health benefits of the studied recombinant insulin analogues was calculated. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were used to assess uncertainty. Based on the analysis and the prepared model, it can be concluded that the group of recombinant insulin analogues insulin degludec/insulin aspart is dominated by insulin glargine and insulin detemir in combination with insulin aspart with improved therapeutic and cost-effectiveness. Insulin degludec/insulin aspart and insulin glargine are cost-effective therapies compared to biphasic insulin aspart 30 because the cost-benefit ratio has a value that is significantly below the cost-effectiveness threshold. Insulin detemir in combination with insulin aspart is not a cost-effective therapy compared to insulin glargine despite the demonstrated improved therapeutic efficacy due to the high cost of annual therapy.

Key words: diabetes mellitus, treatment, recombinant insulin analogues, therapeutic efficacy, cost-effectiveness

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет е метаболитно заболяване, което се характеризира с хипергликемия в резултат от нарушение в инсулиновата секреция, в инсулиновото действие или в двете заедно.

Заболяването е хронично и се нуждае от непрекъснати здравни грижи и мотивираното участие на пациентите, за да се предотвратят остриите усложнения и да се намали рискът от дългосрочните усложнения [1].

Захарният диабет тип 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) представлява 90% от заболяемостта от диабет, като броят на пациентите нараства драматично в световен мащаб. Заболяването започва с инсулинова резистентност и с неговото напредване може да се развият и нарушения в инсулиновата секреция [2].

Най-честата причина за поява на заболяването е комбинация от повишено телесно тегло и недостатъчно физически упражнения.

В България предполагаемият общ брой на пациентите със захарен диабет през 2016 г. е около 600 хил. човека (9,8% от населението над 18-годишна възраст), като приблизително 430 хил. пациенти (75%) са с диагностицирано заболяване. Анализът на динамиката в разпространението на заболяването в нашата страна показва нарастване от 5,09% през 2010 г. до 7,1% през 2016 г. Следователно средногодишният брой на

диагностицираните пациенти нараства с 25 хил. човека [4].

През 2019 г. очакваният брой диагностицирани пациенти с диабет е 519 000, следователно регистрираната болестност е 7,3% от общата популация, а средногодишната заболяемост е 0,32%.

Наличните епидемиологични данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Съвременното лечение на T2DM включва приложението на бифазни рекомбинантни инсулинови аналози като insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp), insulin glargine (IGla), бифазен insulin aspart 30 (BIAsp 30) и insulin detemir (IDet)/insulin aspart (IAsp).

IDeg/IAsp се свързват специфично с рецептора на човешкия инсулин и водят до същите фармакологични ефекти като човешкия инсулин. Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременно потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб. Фармакодинамичният ефект на IDeg/IAsp е отчетливо разделен за двата компонента и полученият профил на действие отразява отделните компоненти – бързодействащия IAsp и бавнодействащия базален компонент IDeg. IAsp

има бързо начално действие, което започва скоро след апликацията, осигурявайки покриване на времето за хранене, а базалният компонент IDeg има равномерен и стабилен профил на действие, осигуряващ непрекъснато покриване на нуждите от базален инсулин. Продължителността на действие на единична доза IDeg/IAsp е повече от 24 часа [5].

BIAsp 30 е бифазен инсулин, който съдържа 30% разтворим IAsp, с бързо начало на действие, позволяващо прием по-близък до храненето в сравнение с разтворимия човешки инсулин. Кристалната фракция IAsp (70%) се състои от протамин-кристализиран IAsp, който има профил на действие, подобен на този на човешкия NPH инсулин [6].

IGla е аналог на човешкия инсулин, с ниска разтворимост при неутрално pH ~ 7,0. В кисела среда pH ~ 4,0 IGla е напълно разтворим. След инжектиране в подкожната тъкан киселинният разтвор се неутрализира, което води до образуването на преципитат, от който постоянно се освобождават малки количества IGla [7].

IDet е разтворим инсулинов аналог с удължен ефект, използван като базален инсулин. Продължителното действие на IDet се осъществява от силното свързване на молекулите на IDet помежду им в мястото на инжектиране и свързването му с албумина чрез странична верига мастна киселина. IDet достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин [8].

В резултат на увеличените възможности за терапевтичен избор за лечение на възрастни пациенти с T2DM е необходимо достъпните алтернативни здравни технологии, базирани на рекомбинантни инсулинови аналози, да бъдат оценени от гледна точка както на сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност, така и на ефективността на разходите. За целта е приложима оценка на здравните технологии от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

Икономическият анализ на лекарствени терапии се характеризира с две основни цели. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея. Това са важни показатели,

защото и пациентите, и платците се стремят към прогнозируемост и яснота относно очакваните здравни резултати. От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги желае да знае предварително каква цена трябва да плати за тези резултати. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение. Второ, икономическият анализ се занимава с избора. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта от извършване на избор на терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективната терапия.

Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношенията на разходите и здравните ползи на анализиранияте рекомбинантни инсулинови аналози за лечение на пациенти с T2DM.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на изследването е да се моделират локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните терапии за лечение на захарен диабет и да се извърши косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Данните от подобно сравнение са важни, защото липсват научни данни от рандомизирани клинични изпитвания, в които алтернативните рекомбинантни инсулинови аналози да са пряко сравнявани в интервенционната и контролната група и да са анализирани крайни здравни резултати като удължена продължителност на живота с добро качество на живот (quality-adjusted life years, QALY) вместо сурогатни резултати като нива на гликиран хемоглобин и плазмена глюкоза.

Входящите данни в модела са измерени и оценени клинични крайни точки в рандомизиранияте многоцентрови клинични изпитвания BOOST:TM [9], BOOST:JAPAN [10], BOOST:INTENSIFY PREMIX [11], BOOST:INTENSIFY ALL [12], BOOST:T1 [13].

Косвеното сравнение е възможно поради наличието на обща терапевтична алтернатива в интервенционалната група на изпитванията (IDeg/IAsp).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършва се моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез стохастичен микросимуляционен модел ECHO-T2DM. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго.

Входящите данни в модела са базирани на терапевтичните резултати, регистрирани в пет многоцентрови, рандомизирани, контролирани, открити клинични изпитвания, с продължителност 26 и 52 седмици, включващи общо 2408 пациенти с DM (548 пациенти с T1DM и 1860 пациенти с T2DM).

Сравнени са IDeg/IAsp, приложен веднъж дневно, плюс ОАА (oral antidiabetic agents) с IGla, веднъж дневно, плюс ОАА в две изпитвания при T2DM. IDeg/IAsp, два пъти дневно, плюс ОАА е сравнен с BIAsp30, два пъти дневно, плюс ОАА в две изпитвания при T2DM. IDeg/IAsp, веднъж дневно, също е сравнен с веднъж или два пъти дневно IDet плюс IAsp при T1DM.

Първичната крайна точка във всички клинични изпитвания е средната промяна на нивото на гликирания хемоглобин (HbA1c). Вторичните крайни точки включват плазмена глюкоза на гладно (fasting plasma glucose, FPG) и постпрандиална плазмена глюкоза (post prandial glucose, PPG).

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна – платец. Основните елементи на приложения модел са представени в табл. 1. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare.

Проведени са анализ CEA и косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните рекомбинантни инсулинови аналози.

За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

Таблица 1. Елементи на икономическия анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	IDeg/IAsp; IGla; BIAsp30; IDet/IAsp
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	3,5% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: IDeg – insulin degludec; IAsp – insulin aspart; IGla – insulin glargine; BIAsp30 – biphasic insulin aspart 30; IDet – insulin detemir; CEA – costs-effectiveness analysis; QALY – quality-adjusted life years; PSA – probabilistic sensitivity analysis

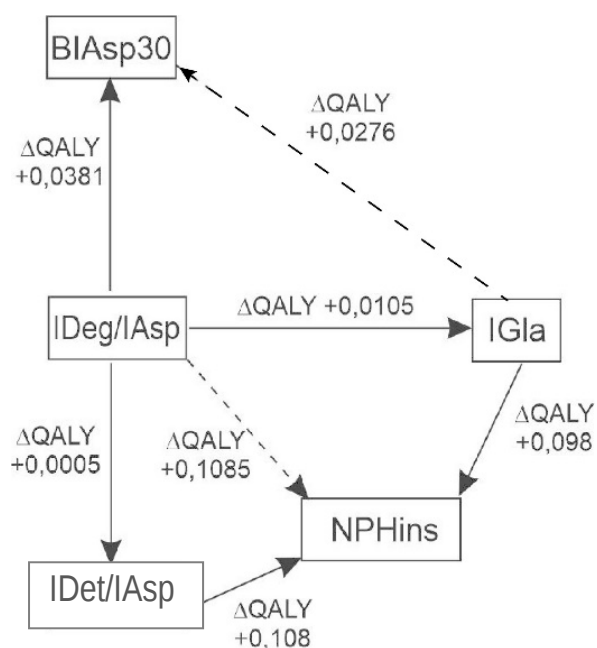
РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с DM, независимо дали са преминали до момента на инсулинова терапия, или не. Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в клиничните изпитвания, е представен в табл. 2.

Структурата и дизайнът на рандомизираните изпитвания са представени в табл. 3.

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, еднакви терапевтични алтернативи в контролните групи и крайните клинични точки в изпитванията е възможно косвено сравнение на терапевтичната ефикасност на алтернативните рекомбинантни инсулинови аналози.

Моделираните здравни ползи чрез модела ECHO-T2DM са измерени като спечелени години живот с добро качество (QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Структура на мрежовия метаанализ

Избраният метод за сравнителна оценка на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с DM е икономически анализ CEA.

Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ относно начина за измерване на здравните ползи в рамките на рандомизирани клинични изпитвания.

В модела са включени разходите за алтернативните лекарствени терапии. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични при сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящата оценка. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и членовете на техните семейства, защото тяхното остойностяване е методологично несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа.

Използваният цикъл на модела е тримесечен, съобразен е с времето и продължителността на терапевтичен отговор.

Таблица 2. Сравнителен анализ на резултатите от клиничните изпитвания

Клинични крайни точки	BOOST:TM		BOOST:JAPAN		BOOST:INTENSIFY PREMIX		BOOST:INTENSIFY ALL		BOOST:T1	
Терапия	IDeg/IAsp OD	IGla OD	IDeg/IAsp OD	IGla OD	IDeg/IAsp BID	BIAsp 30 BID	IDeg/IAsp BID	BIAsp 30 BID	IDeg/IAsp OD	IDet/IAsp OD/BID
Целеви пациенти	T2DM, нелекувани с инсулин	T2DM, нелекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T2DM, лекувани с инсулин	T1DM	T1DM
Брой пациенти	266	263	230	233	224	222	280	142	366	182
HbA1c, 26 w, %	7,2	7,2	7,3	7,4	7,1	7,1	7,1	7,0	7,6	7,6
Промяна, %	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42	-0,73	-0,68
FPG, mmol/l	6,8	6,3	6,3	6,0	5,8	6,8	5,4	6,5	8,7	8,6
Промяна, mmol/l	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47	-1,61	-2,41
PPG, mmol/l	1,9	3,4	1,2	2,6	–	–	–	–	–	–
Промяна, mmol/l	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6	–	–	–	–	–	–
Хипогликемия, честота	4,23	1,85	4,31	3,20	9,72	13,96	9,56	9,52	39,2	44,3

Таблица 3. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на рандомизираните клинични изпитвания

Параметър	BOOST:TM	BOOST:JAPAN	BOOST:INTENSIFY PREMIX	BOOST:INTENSIFY ALL	BOOST:T1
Цел на изпитването	Изследване на ефикасност и безопасност на IDeg/IAsp в сравнение с IGla за лечение на пациенти с T2DM	Изследване на ефикасност и безопасност на IDeg/IAsp в сравнение с IGla за лечение на пациенти с T2DM	Изследване на ефикасност и безопасност на IDeg/IAsp в сравнение с BIAsp30 за лечение на пациенти с T2DM	Изследване на ефикасност и безопасност на IDeg/IAsp в сравнение с BIAsp30 за лечение на пациенти с T2DM	Изследване на ефикасност и безопасност на IDeg/IAsp в сравнение с IDet за лечение на пациенти с T1DM
Фаза	III	III	III	III	III
Дизайн	Мултинационално рандомизирано, контролирано, паралелно, открито treat-to-target клинично изпитване	Мултинационално рандомизирано, контролирано, паралелно, открито treat-to-target клинично изпитване	Мултинационално рандомизирано, контролирано, паралелно, открито treat-to-target клинично изпитване	Мултинационално рандомизирано, контролирано, паралелно, открито treat-to-target клинично изпитване	Мултинационално рандомизирано, контролирано, паралелно, открито treat-to-target клинично изпитване
Целеви пациенти	Пациенти с T2DM, нелекувани до момента с инсулин	Пациенти с T2DM, лекувани до момента с инсулин	Пациенти с T2DM, лекувани до момента с инсулин	Пациенти с T2DM, лекувани до момента с инсулин	Пациенти с T1DM, независимо от лечението до момента
Брой пациенти	529	463	446	422	548
Терапия	I гр. – IDeg/IAsp OD II гр. – IGla OD	I гр. – IDeg/IAsp OD II гр. – IGla OD	I гр. – IDeg/IAsp BID II гр. – BIAsp30 BID	I гр. – IDeg/IAsp BID II гр. – BIAsp30 BID	I гр. – IDeg/IAsp OD II гр. – IDet + IAsp OD/BID
Първична крайна точка	HbA1c	HbA1c	HbA1c	HbA1c	HbA1c
Вторична крайна точка	FPG, PPG	FPG, PPG	FPG, PPG	FPG, PPG	FPG, PPG

Таблица 4. Разходи за годишна лекарствена терапия с рекомбинантни инсулинови аналози

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарство вещество за годишен цикъл, IU	Референтна цена, лв./IU	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
IDeg/IAsp	10 IU/ден	3650	0,21779	794,93
IGla	16 IU/ден	5840	0,16703	975,46
BIAsp30	12 IU/ден	4380	0,13913	609,39
IDet + IAsp	IDet – 10 IU/ден IAsp – 40 IU/ден	IDet – 3650 IAsp – 14 600	IDet – 0,24313 IAsp – 0,13872	IDet – 609,39 IAsp – 2912,74

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните рекомбинантни инсулинови аналози за лечение на DM в България, март 2021

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
IDeg/IAsp в сравнение с IGla	+0,0105	-180,53	IDeg/IAsp доминира
IDeg/IAsp в сравнение с BIAsp30	+0,0381	+185,54	4870 лв./QALY
IDeg/IAsp в сравнение с IDet + IAsp	+0,0005	-2117,81	IDeg/IAsp доминира
IGla в сравнение с BIAsp30	+0,0276	+366,07	13 260 лв./QALY
IDet + IAsp в сравнение с IGla	+0,010	+1937,28	193 000 лв./QALY

Разходите за сравняваните лекарствени алтернативи са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) в България към март 2021 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 4.

Необходимо е резултатите от икономическия анализ да бъдат представени като инкрементално съотношение (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните терапии. Данните са представени в табл. 5.

ОБСЪЖДАНЕ

IDeg/IAsp доминира IGla и IDet + IAsp с подобрена терапевтична ефективност, съответно Δ QALY + 0,015 и Δ QALY + 0,0005, и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия – съответно Δ costs -180,53 лв. и Δ costs -2117,81 лв.

IDeg/IAsp и IGla са разходно ефективни терапии в сравнение с BIAsp30, защото съответните стойности за ICER 4870 лв./QALY и 13 260 лв./QALY са значително по-ниски от допустимия праг за ефективност на разходите ($\text{ICER} \leq 50\,000$ лв./QALY), представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт (БВП) на човек от населението за предходна година.

IDet + IAsp не е разходно ефективна терапия в сравнение с IGla, въпреки демонстрираната подобрена терапевтична ефикасност, поради твърде високата цена за годишна терапия.

При провеждане на еднопосочен детерминистичен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен анализ $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на алтернативните рекомбинантни инсулинови аналози за лечение на пациенти с ДМ не се изменят със статистически значими стойности.

При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установяват вероятности IDeg/IAsp да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с BIAsp30, IGla и IDet + IAsp съответно 75%, 83% и 92%.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на различни терапевтични алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати.

Въпреки това обаче моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно прогнозираната терапевтична ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравни технологии за лечение на пациенти с ДМ се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в Дания [14], Мексико [15], Китай [16], Испания [17] и Швейцария [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В групата на рекомбинантните инсулинови аналози insulin degludec/insulin aspart доминира insulin glargine и insulin detemir в комбинация с insulin aspart с подобрена терапевтична и разходна ефективност.

Insulin degludec/insulin aspart и insulin glargine са разходно ефективни терапии в сравнение с бифазния insulin aspart 30, защото съотношението на допълнителните разходи и допълнителните здравни ползи има стойност, която е значително под прага за разходна ефективност.

Insulin detemir в комбинация с insulin aspart не е разходно ефективна терапия в сравнение с insulin glargine, въпреки демонстрираната подобрена терапевтична ефикасност, поради твърде високата цена за годишна терапия.

Библиография

1. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J. et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343.
2. Ripsin C, Kang H, Urban R. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*, 2009;79(1):29-36.
3. Shi Y, Hu F. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet*. 2014;383(9933):1947-1948.

4. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Министерство на здравеопазването, 2016.
5. Naahr H, Fita EG, Heise T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):339-354.
6. Valensi P. Biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30) in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2009;2(1):61-71.
7. Wang Z, Hedrington M, Joy N et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1555-1560.
8. Chapman T, Perry C. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2004;64(22): 2577-2595.
9. Kumar A, Franek E, Wise J et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Insulin Degludec/ Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016;11 (10):e0163350.
10. Onishi Y, Ono Y, Rabol R. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/ insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):826-832.
11. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2084-2090.
12. Kaneko S, Chow F, Choi S et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(1):139-147.
13. Hirsch I, Franek E, Mersebach H et al. Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST:T1). *Diabet Med.* 2017;34(2):167-173.
14. Evans M, Gundgaard J, Hansen B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec/Insulin Aspart Versus Biphasic Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes from a Danish Health-Care Perspective. *Diabetes Ther.* 2016;7(4):809-823.
15. Sánchez-Pedraza V, Hansen B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of insulin degludec/ insulin aspart (IDEGASP) compared with biphasic insulin aspart (BIASP 30) in patients with type 2 diabetes mellitus from a Mexican Health Care Perspective. *Value in Health.* 2016;19(7), A672.
16. Cheng H, Wan X, Ma J et al. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-naive Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2019;41(3):445-455.
17. Arellano R, Lizan L, Prades M et al. Cost-effectiveness Analysis of Insulin Detemir versus insulin Neutro Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 diabetes mellitus in Spain. *Value in Health.* 2014;17(7), PA343.
18. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(3):217-230.

СЛУЧАЙ НА МЕДИАСТИНАЛЕН КОМБИНИРАН АНАПЛАСТИЧЕН И ПАПИЛАРЕН КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Г. Янков¹, Н. Янев¹, М. Алексиева¹, С. Иванова², Е. Меков³

¹Катедра по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София

²МБАЛББ „Света София“ – София

³Катедра по професионални заболявания, Медицински факултет,
Медицински университет – София

A CASE OF MEDIASTINAL COMBINED ANAPLASTIC AND PAPILLARY THYROID CANCER

G. Yankov¹, N. Yanev¹, M. Alexieva¹, S. Ivanova², E. Mekov³

¹Department of Pulmonary Diseases, Medical Faculty, Medical University – Sofia

²MHATPD “Sveta Sofia” – Sofia

³Department of occupational diseases, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме. Анапластичният карцином е рядка форма на карцином на щитовидната жлеза, която е свързана с лоша прогноза. Комбинираният медиастинал карцином на щитовидната жлеза е изключително рядко срещан. Хирургичното лечение, последвано от лъчетерапия, е основният подход в такива случаи. Клиничният случай представя 49-годишна жена, при която при профилактичен ултразвук на шията и последваща рентгенография и КТ на гръден кош е установена медиастинална формация, възникнала от левия лоб на щитовидната жлеза. Извършени са тотална тиреоидектомия, тимектомия, резекция на лявата югуларна вена и лявата брахиоцефална вена. Обсъжда се поведението по отношение на диагнозата и оперативното лечение.

Ключови думи: медиастинал анепластичен тиреоиден карцином, медиастинал папиларен тиреоиден карцином, медиастинал комбиниран тиреоиден карцином, образна диагностика, оперативно лечение

Abstract. Anaplastic cancer is a rare form of thyroid cancer that is associated with a poor prognosis. Combined mediastinal cancer of the thyroid gland is extremely rare. Surgical treatment followed by radiation therapy is the main approach in these cases. This manuscript presents a clinical case of a 49-year-old woman in whom prophylactic ultrasound of the neck and subsequent chest radiography and CT revealed a mediastinal mass arising from the left lobe of the thyroid gland. Total thyroidectomy, thymectomy, resection of the left jugular vein and left brachiocephalic vein were performed. The management regarding diagnosis and surgical treatment is discussed.

Key words: mediastinal anaplastic thyroid carcinoma, mediastinal papillary thyroid carcinoma, combined mediastinal thyroid carcinoma, imaging diagnosis, surgical treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на щитовидната жлеза е най-честото ендокринно злокачествено заболяване. Папиларният карцином на щитовидната жлеза е най-срещаният вид. Въпреки високата му честота, около 90%,

прогнозата обичайно е благоприятна, като петгодишната преживяемост е над 97%, а 10-годишната – над 90% [1].

За разлика от него, анапластичният карцином представлява 0.8% от карциномите на щитовидната жлеза, но е най-агресив-

ният му подтип, с 5-годишна преживяемост под 10% и средна преживяемост 6 месеца след поставяне на диагнозата [2, 3]. Повечето анапластични карциноми имат локална инфилтрация, метастази в лимфните възли и дистантни прояви при представянето.

Случаите на комбиниран карцином на щитовидната жлеза с медиастинална локализация са изключително редки.

Представяме случай на 49-годишна жена без оплаквания, при която на профилактична ехография на щията и последваща рентгенография и КТ е установена медиастинална формация, изхождаща от левия лоб на щитовидната жлеза.

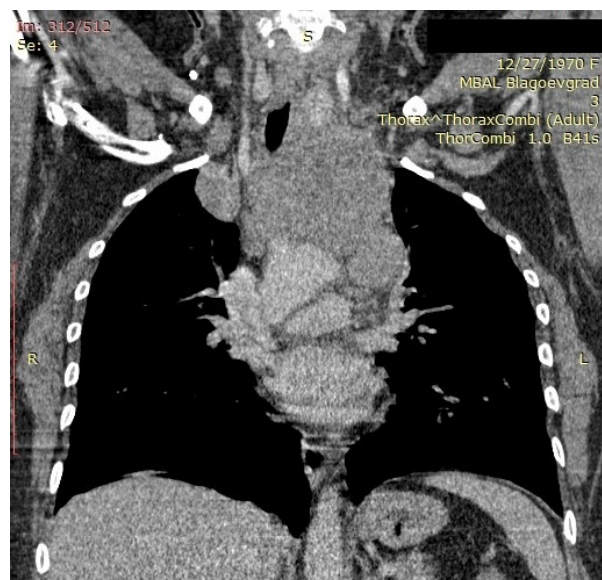
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

49-годишна жена постъпва за оперативно лечение в Клиниката по гръдна хирургия. Не съобщава за субективни оплаквания. На профилактична ехография на щията и последваща рентгенография и КТ на гръден кош е установена медиастинална формация, изхождаща от левия лоб на щитовидната жлеза. Пациентката съобщава за операция на катаракта на лявото око преди 3 години.

От обективния статус увеличени шийни лимфни възли не се установяват. Палпира се дифузно увеличена щитовидна жлеза, предимно за сметка на левия лоб. Артериалното налягане е 120/80 mm Hg.

Образните изследвания (рентгенография и компютърна томография на гръден кош) (фиг. 1) показват уголемен ляв лоб на щитовидната жлеза с вълнообразни очертания. В него е налице хиподенсна лезия с кръгловата форма и сравнително хомогенна структура с хиперденсна периферия. След контрастиране описаната лезия повишава силно плътността си по периферията (пръстеновидно). В горния и в средния медиастинум се визуализира патологична формация, с приблизително кръгловата форма и размери в аксиален план 8,0 cm/6,5 cm, а в сагитален план 13,0 cm/7,5 cm. Описаната патологична формация дислоцира съдовете в медиастинума и вероятно частично инфилтрира част от тях. Хранопроводът е компресиран и най-вероятно час-

точно инфилтриран. Трахеята е компресирана и дислоцирана надясно. Около лезията и предимно вляво се визуализират единични уголемени лимфни възли.



Фиг. 1. Рентгенография и КТ на гръден кош

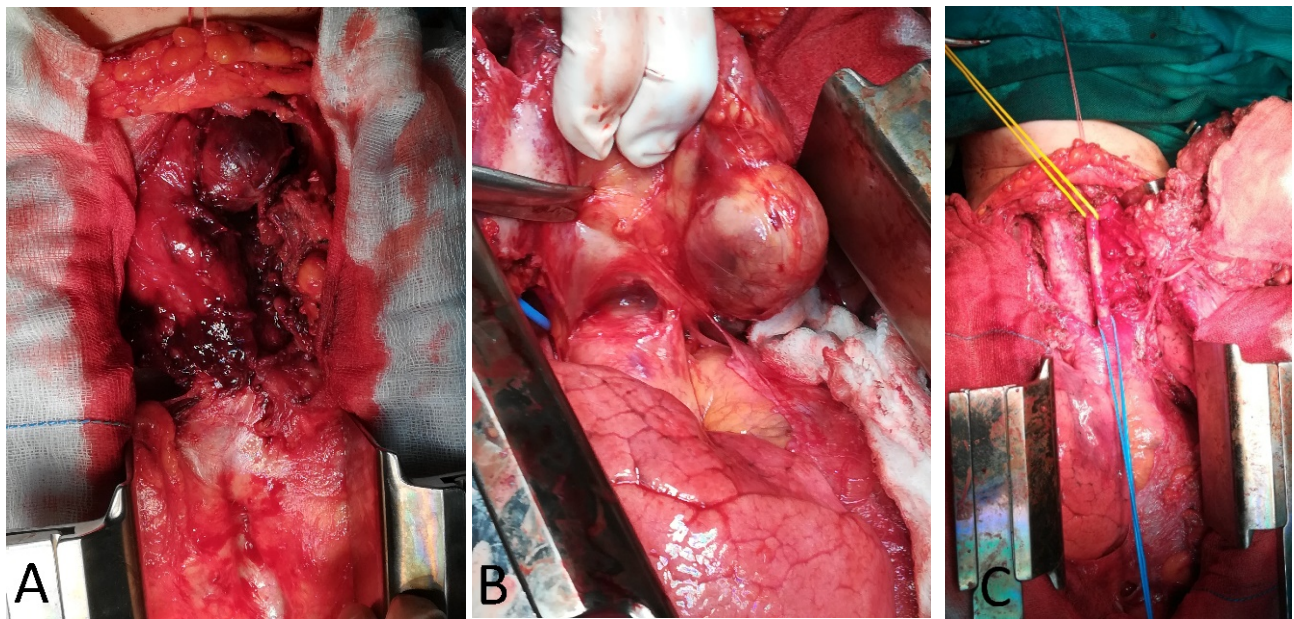
Фибробронхоскопията показва нормална ендоскопска находка.

С фиброезофагогастроскопия се установява рефлукс на дуоденалното жлъчно съдържимо при изразен кардит до 14 mm над херниращата се част и каскаден стомах.

Пациентката отказа предоперативна биопсия посредством режеща игла.

Направи се цервикотомия по Kocher, продължена Т-образно в срединна стернотомия. Надрязаха се линейна алба на шията и претиреоидните мускули в напречна посока. Достигна се до плътноеластична туморна формация с размери около 13/10 cm, изхождаща предимно от левия дял на щитовидната жлеза и десцендираща в медиастинума, като последната създаваше впечатление, че преминава в туморна формация, изхождаща от тимуса, но макроскопски интерпретацията беше трудна (фиг. 2А и В). Мобилизира се перитимусната мастна тъкан и се отвори перикардът. Евакуира се около 50 ml перикардна течност, която се изпрати за цитология – без туморни клетки. Туморната формация беше разположена в интимна близост пред трахеята и около нея, около левия кант на хранопровода, обхващаше като в маншон лявата сънна артерия и лявата вътрешна югуларна вена, лявата брахиоцефална вена, спускаше се пред бифуркацията на трахеята и зад дъгата на

аортата медиално от вена кава супериор и трункус брахиоцефаликус. Описаната формация, заедно с околотимусната мастна тъкан, предния лист на перикарда и двата дяла на щитовидната жлеза се мобилизираха от описаните прилежащи структури, като вена брахиоцефалика синистра и вена югуларис интерна синистра се резецираха в блок с нея, като се извършиха тотална тиреоидектомия и тимектомия (фиг. 3). Визуализираха се двата рекурентни нерва, които бяха интактни. Освободиха се левият вагален нерв, левият френичен нерв и лявата обща сънна артерия от формацията, като се взеха на съдови турникети (фиг. 2С). Резецираха се в здраво и левите претиреоидни мускули, заради съмнение за инфилтрация на тумора към тях. Отстраниха се видимо патологично променени лимфни възли в аортопулмонален прозорец, паратрахеални и параезофагеални лимфни възли, около вена кава супериор, трункус брахиоцефаликус и двете общи сънни артерии. Цервикотомията и стернотомията се затвориха послойно (фиг. 4).



Фиг. 2. Оперативен изглед. А – мобилизация на цервикомедиастиналната формация; В – освобождаване на формацията от трахеята; С – освобождаване на формацията от лявата обща сънна артерия

Поради остра дихателна недостатъчност веднага след екстубацията, дължаща се на пареза на гласните връзки от оперативната травма на рекурентните нерви, се извършиха речецервикотомия и трахеосто-

мия. 10 дни по-късно се извърши речецервикотомия и ретрахеостомия поради персистираща комуникация между тъканите около трахеостомията, шията, медиастинума и двете плеврални кухини. Един ме-

сец след операцията пациентката се дехоспитализира в добро общо състояние и фиксира, при притискане на отвор на трахеостомата. Последната не се затвори, тъй като се прецени, че това е по-удачно да се извърши след провеждане на лъче- и химиотерапията поради авансирания стадий на тумора.



Фиг. 3. Макроскопски изглед на препарата



Фиг. 4. Изглед на оперативното поле преди затваряне на цервикостернотомията

Хистологичен резултат на оперативния препарат: на базата на имунохистохимичните изследвания и допълнително изследваните маркери: TTF-1 (Cytogenetic Location: 14q13) 1+ (слабопозитивен), Thyreoglobulin (Cytogenetic Location: 8q24.22) 3+ (силнопозитивен); Calcitonin 2+ (умеренопозитивен), заключението на консенсусна група патолози е „комбиниран папиларен и анапластичен тиреоиден карцином“.

Пациентката се насочи и проведе лъчетерапия. Шест месеца след операцията се появи нодуларна лезия в лява субмандибуларна област, която беше биопсирана и се

потвърди метастаза от комбиниран папиларен и анапластичен тиреоиден карцином. Пациентката се насочи за провеждане на химиотерапия.

ОБСЪЖДАНЕ

Описаният от нас случай е предизвикателство както заради хирургичната интервенция, така и поради изключително трудната хистологична диагностика. След поредица от консултации с няколко патолози и извършването на имунна хистохимия, се достигна до крайната хистологична диагноза – комбиниран медиастинален папиларен и анапластичен тиреоиден карцином. Хирургичната интервенция се оказа изключително трудна за изпълнение поради интимната близост на формацията до големите съдове и трахеята в областта на шията и медиастинума. След внимателна дисекция на формацията от медиастиналните структури се наложи извършване на резекция на лявата брахиоцефална и вътрешна югуларна вена поради туморна инфилтрация. Десцендирането на променената щитовидна жлеза в медиастинума и прорастването ѝ към видимо променената тимусна жлеза създаде впечатление по време на операцията за два синхронни тумора на двата органа, което впоследствие се опроверга от окончателната хистологична диагноза. Следоперативният период беше изключително тежък поради широката комуникацията между стернотомията, цервикотомията и наложената по принуда трахеостомия, което създаваше проблеми при херметизацията на двете плеври. Това наложи нова ревизия 10 дни по-късно и ушиването на кожните ръбове около трахеотомията.

Анапластичните карциноми на щитовидната жлеза са рядка форма на карцином на щитовидната жлеза с лоша прогноза. Повечето от тях възникват в самата щитовидна жлеза или в метастази в шийните лимфни възли от анапластична трансформация на съществуващи диференцирани карциноми като папиларен или фоликуларен карцином на щитовидната жлеза [4, 5]. Анапластичната трансформация може да настъпи и много години след първоначалната диагноза и

хирургичното лечение на диференциран папиларен тиреоиден карцином [5].

Анапластичният тиреоиден карцином е по-чест при жени – 1,5:1, с най-висока честота през шестото и седмото десетилетие от живота [6, 7]. Неблагоприятни прогностични фактори са напреднала възраст, мъжки пол, левкоцитоза, размер на тумора, екстратиреоидна инвазия и наличие на отдалечени метастази. Хирургията остава основно лечение, последвано от лъчетерапия и йодна терапия [8].

Основните фактори, които ограничават възможността за оперативно лечение при анапластичен тиреоиден карцином, са обхващане на каротидната артерия, значително ларингеално и трахеално ангажиране, засягане на хранопровода, значително медиастинално разпространение или регионални или отдалечени метастази [9]. Типичните КТ образни характеристики на анапластичния карцином при представянето включват голяма некротична маса на двата дяла на щитовидната жлеза с неясни граници, екстратиреоидно разпространение и локална инвазия. Метастатичната лимфаденопатия от анапластичните карциноми често е некротична [9].

Съобщенията за голяма кистозна медиастинална лезия, свързана с неверифициран карцином на щитовидната жлеза са оскъдни [10-12]. Тези пациенти се проявяват предимно с компресивни симптоми като кашлица, диспнея или дисфагия [12]. Още по-редки са случаите на медиастинален комбиниран карцином на щитовидната жлеза. Описан е случай на 85-годишен мъж с бързонарастваща маса на шията, диагностицирана като папиларен тиреоиден карцином и следоперативно установени множество огнища от анапластичен тиреоиден карцином в метастатичен цервикален лимфен възел, съществуващи едновременно с папиларния, докато в щитовидната жлеза е открит само папиларен карцином [13]. Въпреки хирургичните трудности и лошата прогноза, при пациентката се постигна шестмесечна преживяемост без прогресия, която значително надвишава средната стойност от 4.5 месеца за анапластичен карцином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаите на комбиниран карцином на щитовидната жлеза с медиастинална локализация са изключително редки. Представеният клиничен случай описва медиастинален комбиниран анапластичен и папиларен карцином на щитовидната жлеза при жена без клинична симптоматика. Въпреки голямото предизвикателство както от страна на хирургичната интервенция, така и от изключително трудната хистологична диагноза, при пациентката се постигна преживяемост, надвишаваща средната при този тип патология.

Библиография:

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. Accessed March 29, 2021.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, Updated September 10, 2018 (2018). National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015results_merged/sect_26_thyroid.pdf. Accessed March 29, 2021.
3. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014:790834.
4. Besic N, Gazic B. Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: autopsy findings in 45 cases from a single institution. *Thyroid* 2013;23(6):709-13.
5. Solomon JP, Wen F, Jih LJ. Anaplastic Transformation of Papillary Thyroid Cancer in the Retroperitoneum. *Case Rep Pathol* 2015; 2015:241308.
6. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. *Thyroid* 2011;21:125-34.
7. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, et al. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:525-38.
8. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21 (11):1183-9.

9. Ahmed S, Ghazarian, Cabanillas ME, et al. Imaging of Anaplastic Thyroid Carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol 2018;39:547-51.
10. Bhamidipati CM, Mukhopadhyay S, Feliu C, et al. Cystic metastases of papillary thyroid carcinoma mimicking a primary mediastinal cyst. J Thorac Oncol 2009;4:105-6.
11. Suemitsu R, Takeo S, Hamatake M, et al. Thyroid cancer with a cystic mediastinal tumor invading the right main bronchus. Ann Thorac Surg 2010;89:296-8.
12. Young J, Granfield A, Mazzaglia PJ, Okereke I. Papillary thyroid cancer presenting as a giant mediastinal cyst. Glob Surg 2015;2(1):95-6.
13. Song S, Lee DH, Kim H, Jeong WJ. Coexistent Papillary Thyroid Carcinoma and Its Anaplastic Transformation in Cervical Lymph Node Metastasis. Int J Thyroidol 2020;13(1):55-9.



*Адрес за кореспонденция:
Д-р Евгени Меков, дм,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“,
бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, 1612 София
e-mail: evgeni.mekov@gmail.com*

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

М. Боянова

Отделение по ендокринология и болести на обмяната, Клиника по ендокринология и нефрология,
Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ – София

ЧЕСТОТА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

До 5–10% от случаите на неавтоимунен захарен диабет (ЗД) се дължат на панкреасна болест и се класифицират като панкреатогенен диабет (ЗД тип 3с според Американската диабетна асоциация). При 70–80% от случаите със ЗД 3с причината е хроничен панкреатит. В патогенезата водещ е абсолютният инсулинов дефицит, но участват и понижената секреция на глюкагон и панкреасен полипептид (увреда на α - и РР-клетки), както и малдигестията. Затова панкреатогенният диабет може да протича нестабилно (редуване на хипер- и хипогликемии). Възможно е и постепенно развитие на диабетни съдови усложнения (при до 1/3 от случаите). Наличието на ЗД1 или ЗД2 от своя страна се асоциира с повишена честота на панкреатит (до 2 пъти) и на панкреасен дуктален аденокарцином (основно ЗД2). ЗД влошава и прогнозата на панкреасния карцином.

ДИАГНОЗА

Всеки пациент с панкреатит би трябвало да се мониторира с цел ранна диагностика на дисгликемията. Рискът за поява на ЗД 3с нараства с давността на панкреасното заболяване, при частична панкреатектомия, както и при калцифициращите форми на панкреатит. Поне 1 път годишно се проследяват кръвна захар на гладно и HbA1c. При отклонение в един от двата показателя се провежда орален глюкозотолерансен тест със 75 g. Липсват утвърдени диагностични критерии за ЗД 3с. Като *основни критерии* се приемат:

1. Доказана екзокринна панкреасна недостатъчност;
2. Патологична находка от образните изследвания на панкреас (УЗ, КТ, МРТ);
3. Липса на типичните за ЗД1 антитела. Като *второстепенни критерии* се ползват: липсата на значителна инсулинова резистентност (НОМА-IR < 5.0), понижена бета-клетъчна функция (нисък С-пептид), липсваща секреция на панкреасен полипептид и инкретини. Те спомагат за отграничаване от ЗД2, макар че това често е много трудно.

ПОВЕДЕНИЕ

Ползват се общите принципи за лечение на ЗД2. Прекратяват се приемът на алкохол и тютюнопушенето. От съществено значение е *ензимната корекция* на екзокринната панкреасна недостатъчност. Така се подобрява усвояването на храните (малнутрицията) и се стимулира инкретиновата секреция от червата. При изходен HbA1c < 8.0% първа линия на лечение е *метформин*. Метформин намалява с до 70% риска от рак на панкреаса, но се понася трудно в условията на малдигестия (стомашно-чревни нежелани действия!). Може да се прилагат краткодействащи СУП или глиниди (главно при С-пептид > 1.0 ng/ml). Пиоглитазон се избягва (фрактурен риск при малнутриция). Избягват се и инкретин-базираните средства (GLP-1 аналози, DPP-4 инхибитори), защото повишават риска от панкреатит. Акарбоза не се препоръчва (влошава

малдигестията). Инхибиторите на SGLT2 са в процес на проучване. *Инсулинът* остава универсално средство и поне 50% от пациентите с панкреатогенен диабет провеждат инсулинолечение. В отсъствие на затлъстяване и тежка инсулинова резистентност, инсулиновите нужди са умерени – дневна доза около 0.5 IU/kg тегло. Ако е съхранена достатъчно панкреасна тъкан, гликемията е относително стабилна. В случаите на лабилна гликемия оптимален е базално-болусният режим. Натрупва се опит и с инсулинови помпи. Лечението на ЗД при панкреасен карцином има за цел да предпазва основно от тежка хипер- или хипогликемия, а не стриктен контрол (малка очаквана продължителност на живот). При панкреасна недостатъчност е уместно да се измери плазмен 25(ОН) витамин D и да се замести евентуалният дефицит (с 2000–4000 IU дневно холекалциферол).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЧЕСТОТА

Панкреатогенният захарен диабет възниква при пациенти с остър или хроничен панкреатит, рак на панкреаса или друго заболяване на панкреаса и се отнася към вторичните (симптоматични) форми на диабет. Дукталният аденокарцином на панкреаса е най-злокачественият подвариант на рака на панкреаса с много лоша прогноза. Около 68% от пациентите с дуктален аденокарцином имат придружаващ захарен диабет и при близо 88% от тях диагнозата захарен диабет се поставя през предходните 24 месеца преди диагностицирането на дукталния аденокарцином. Следователно изглежда, че има патогенетична връзка между двете, и то двупосочна. Това подробно е засегнато в една от сесиите на 76-ата научна сесия на Американската диабетна асоциация през 2016 година.

Очакваната 5-годишна преживяемост с тази диагноза (дуктален аденокарцином) е под 7-8%, така че лечението на захарния диабет тук няма за цел да предпази пациента от дългосрочните диабетни усложнения, а от метаболитна декомпенсация, докато се балансира срещу повишения риск от хипогликемия.

Честотата на захарен диабет тип 3с (ЗД 3с) е само 8% от всички пациенти с диабет, ЗДТ1 обхваща около 12% , а захарен диабет тип 2 – 80% от всички с диабет. Сред причините за панкреатогенен захарен диабет, на първо място, е хроничният панкреатит – 76%-80% от случаите, на второ място – ракът на панкреаса – около 9% от всички случаи, следвани от муковисцидозата (4%), хемохроматозата (8%) и резекцията на панкреаса (3%).

ГЕНЕТИЧНА ПРЕДИСПОЗИЦИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Генетичните изследвания показват слаби, но съществуващи връзки между острия и хроничния панкреатит и подлежащите гени – може да се снесе анамнеза за други членове на семейството с панкреатит и диабет, например. Факторите от околната среда, като алкохолна консумация, също добавят информация към анамнезата. Алкохолът е безспорен рисков фактор, но без генетична предиспозиция, той много рядко става причина за панкреатит – на него се дължат под 50% от всички случаи на панкреатит. Както при захарен диабет тип 2, така и при захарен диабет тип 3с генетичната хетерогенност пречи да се намерят точните гени, предразполагащи към панкреатит или рак на панкреаса. Ако се опитаме да разделим пациентите на лица с предхождащ захарен диабет и на такива с панкреатогенен ЗД, ще можем да очертаяме два напълно **различни патогенетични модела** – в първия случай става дума за добре известната каскада на чернодробна инсулинова резистентност, обезитет и дисфункция на адипоцитите, хронично възпаление, повишено образуване на крайни продукти на неензимното гликиране и в крайна сметка – увреждане на функцията на панкреаса и преход към панкреатит или рак. Мезентериалната мастна тъкан, обхващаща панкреаса, отговаря с производство на инфламаторни цитокини при всяка злоупотреба с богата на мазнини храна. **При панкреатогенния захарен диабет има недостиг на панкреасен полипептид.** Това е и основната отлика, чрез която той се диференцира

от тип 1 и тип 2 захарен диабет. Поради обхващащата панкреаса фиброза, се увреждат не само бета-клетките, но и клетките, произвеждащи панкреасен полипептид. По-късно се увреждат и алфа-клетките. Едновременно се уврежда екзокринната функция на панкреаса, а екзокринната функция на панкреаса води до

намаляване на инкретините и оттам – до намалено стимулиране на инсулиновата секреция. Заместването на липсващите панкреасни ензими всъщност е важна част от лечението и на диабета.

В таблица 1 са очертани основните разлики между тип 1, тип 2 и тип 3с захарен диабет.

Табл. 1. Основните разлики между тип 1, тип 2 и тип 3с захарен диабет

	ЗД Т1	ЗД Т2	ЗД Т3с
Панкреасен полипептид (ПП)	Нормален или намален (късно)	Нормален или повишен	Нисък или липсващ
Гастроинтестинален пептид (ГИП)	Нормален или нисък	Всякакъв	Нисък
Глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1)	Нормален	Всякакъв	Всякакъв
Инсулиново ниво	Ниско или липсващо	Нормално или „високо“	„Нормално“ или понижено
Чернодробна инсулинова чувствителност	Нормална или намалена	Намалена	Нормална или намалена
Периферна инсулинова чувствителност	Нормална или намалена	Намалена	Нормална или повишена
Хипогликемия	Честа	Рядка	Честа
Кетоацидоза	Честа	Рядка	Рядка
Типична възраст на изява	Детство, юношество, млада възраст	Зряла възраст	Всяка възраст (при наследствените форми на панкреатит – между 38–53 год.)
Типична етиология	Автоимунна	Затлъстяване, инсулинова резистентност, възраст и др.	Остър и хроничен панкреатит, рак на панкреаса (с изява пред- или постоперативно или като симптом), кистична фиброза

От таблица 1 е видно, че **за поставяне на диагнозата захарен диабет тип 3с трябва да са изпълнени поне три условия:** 1) наличие на заболяване на панкреаса, доказано с образна диагностика, 2) данни за екзокринна дисфункция на панкреаса, 3) изключен е тип 1 захарен диабет – GAD65 +/- ZnT8 антителата са негативни. Може допълнително да се докаже намалено ниво на панкреасен полипептид и на ГИП, както и наличието на дефект в инсулиновата секреция при липса на инсулинова резистентност. Тъй като разграничаването между тип 3с и тип 2 захарен диабет е трудно, то единственият тест, който може да ги разграничи, е **измерването на стимулирания панкреасен полипептид след прием на стандартна смесена храна.** Този тест не е добре стандартизиран.

Рискът от хипогликемия при пациентите със захарен диабет тип 3с е висок и те могат да покажат кръвнозахарен профил със значима вариабилност, подобно на пациентите със 3Д тип 1 с по-труден контрол – т.нар. „brittle” диабет. Глюконеогенезата често е компрометирана при тези пациенти предвид хроничната алкохолна консумация, а гликогенолизата е блокирана. Ранното отпадане на глюкагоновата секреция също има роля за повишаване на риска от хипогликемия. По това 3Д тип 1 и тип 3с си приличат – и при двата типа има ранно отпадане на инсулиновата и глюкагоновата секреция, съответно – склонност към голяма глюкозна вариабилност (интактната глюкагонова секреция е важен механизъм за справяне при хипогликемия).

В *таблица 2* са изброени диагностичните критерии при захарен диабет тип 3с.

Табл. 2. Диагностични критерии при захарен диабет тип 3с

Големи критерии:
екзокринен функционален дефицит – ниско ниво на моноклонална фекална еластаза 1 или обективиран с функционален тест екзокринен недостиг;
данни за заболяване на панкреаса от образна диагностика – МРТ, КТ, ултразвуково изследване по време на ендоскопия;
3) липса на автоантитела, характерни за ЗДТ1
Малки (допълнителни) критерии:
Ниско ниво на панкреасен полипептид изходно и в хода на тест със стандартна смесена храна или след хипогликемия; ниско ниво на ГИП
Нарушена бета-клетъчна функция – определя се чрез НОМА-В; съотношение С-пептид/кръвна захар;
Липсва инсулинова резистентност – определя се чрез НОМА-ИР;
Ниски нива на мастноразтворимите ензими – 25ОН витамин D, витамин А, Е и К.

**Модифицирано по Ewald and Bretzel; бел. Поради високата честота на захарен диабет тип 2 в общата популация не е изключено при един пациент да са налични едновременно и двата типа диабет.*

ЛЕЧЕНИЕ

Изборът на лечение при панкреатогенен захарен диабет според някои автори може да се направи след измерване на гликирания хемоглобин – при $< \text{и} > 8,0\%$ съответно се предпочитат таблетки или инсулин. Според други инсулинът трябва да бъде основно средство на лечение. Трети предлагат да се измери С-пептид и по него да се прецени поведението нататък. Най-често лечението при панкреатогенен захарен диабет се провежда с инсулин, като се следват правилата при захарен диабет тип 1 и се съблюдава рискът от хипогликемия. Лечението с панкреасни ензими води до повишаване на инкретиновия отговор при хранене, а оттам – до стимулиране на инсулиновата секреция и подобряване на кръвноразхарния контрол. Освен това панкреасните ензими подобряват усвояването на важни мастноразтворими витамини. Честотата на остеопорозата сред пациентите с хроничен панкреатит е над 30%, донякъде свързано с ниското ниво на витамин D. Съответно изборът на антидиабетни медикаменти с известен неблагоприятен ефект върху костта също не е оптимален (тиазолидиндиони и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 имат такъв ефект). Изборът на медикаменти с ефект върху апетита или теглото също е неподходящ, тъй като **тези пациенти трябва да повишат теглото си, като се хранят разнообразно.**

При гликиран хемоглобин под 8,5% би могло да се опита лечение с перорални медикаменти, например със сулфанилурейни медикаменти (СУП). За тях се смята обаче, че повишават риска от рак на панкреаса при пациентите с хроничен панкреатит, макар и не толкова, колкото инсулинът. Всъщност техният базисен риск за рак на панкреаса е по-висок по принцип. За инсулина се смята, че има митогенна активност, повлиява растежния потенциал на клетките, включително и на раковите. От друга страна, често той е най-подходящото средство за лечение на панкреатогенния захарен диабет. Отдавна са известни страничните ефекти на DPP-4-инхибиторите и GLP-1 РА като панкреатит например. Съответно те не са добър избор при пациентите със захарен диабет тип 3с. Метформинът на теория предпазва от рак. При пациентите с хроничен панкреатит или рак на панкреаса, при които се опитва първо с перорална терапия, той може да бъде включен. Тези пациенти обаче нямат инсулинова резистентност, а дори и да имат – тя не е водещият патогенетичен механизъм. Освен това недоимъчното хранене и алкохолната злоупотреба причиняват дефицит на витамин В12, с който се свързва и лечението с метформин. Всичко това трябва да бъде съобразено. При остър панкреатит лечението е само с инсулин, за предпочитане – в интензифицирана схема.

При пациентите с муковисцидоза-асоцииран захарен диабет, лечението се провежда с **инсулин**. За разлика от другите форми на захарен диабет тук солта не бива да се ограничава (повишена е загубата на сол), както и приемът на всякаква разнообразна храна, включително богата на мазнини, въглехидрати и белтъчини (повишена е основната обмяна в покой).

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ПРЕДИ И СЛЕД ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗАТА РАК НА ПАНКРЕАСА

Най-неблагоприятната разновидност на рака на панкреаса – дукталният аденокарцином, се съчетава изключително често със захарен диабет и в около 74-80% от случаите диагнозата диабет предшества тази на рака с по-малко от 24 месеца. Това дава основание на някои автори да намират изявата на диабета за полезен „маркер“ на окултен карцином. Клиничната ситуация на пациент с хипергликемия и намален апетит трябва да алармира, на първо място, за рак на панкреаса, след което – за други видове рак, хронични възпалителни заболявания, хронична бъбречна недостатъчност. При част от пациентите, около половината от тези с новоизявил се диабет, диабетът се самоизлекува след проксимална панкреатектомия, което повдига въпроса дали той не е бил паранеопластичен процес, свързан

с малигненото заболяване. При пациентите с дългогодишен предхождащ захарен диабет тип 2, той обикновено персистира и след резекцията на панкреаса. Възможността за постепенно нормализиране на хипергликемията налага пациентите след панкреатектомия да бъдат следени стриктно от ендокринолог и да бъдат предупреждени за възможността от хипогликемия при ненавременна промяна в терапията. Ако заедно с панкреатектомията се извърши автотрансплантация на лангерхансови островни клетки, диабетът се самоизлекува след операцията, но в България има скромни опити в тази насока.

Библиография:

1. Andersen D K et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*, 66, 2017, 1103–1110, DOI: 10.2337/db16-1477.
2. Makuc J Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes, Metabol Syndr Obes*. 2016, 9: 311-315. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
3. Rickels M R et al. Detection, Evaluation and Treatment of Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13(4), doi:10.1016/j.pan.2013.05.002.
4. Боянов М, Боянова М. Черен дроб и диабет. *Ендокринология в гастроентерологията*. В: Гастроентерология 2020, книга втора. Учебник под редакцията на З. Кръстев и Р. Николов, 2020. 474-479; 480-484.

ЛЕЧЕНИЕ С ИНСУЛИН ПРИ ЛОШО КОНТРОЛИРАН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 – ПРАВИЛНА СТРАТЕГИЯ И ПРЕЗ 2020 ГОДИНА

Hirsch, I B, Gaudiani L M. Using Insulin to Treat Poorly Controlled Type 2 Diabetes in 2020. JAMA. 2020; 323(23):2419-2420, doi: 10.1001/jama.2020.1303.

Захарният диабет тип 2 се диагностицира все по-често. През 2015 год. в САЩ на 9,4% от населението е поставена тази диагноза. Според актуалните препоръки за лечение на захарен диабет тип 2 изборът на втори медикамент след метформин трябва да се определя от липсата или наличието на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) или хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Рискът от хипогликемия и цената на лечението също трябва да се вземат под внимание. Извън фокуса на препоръките остава един водещ показател – гликираният хемоглобин, както и какви са симптомите на пациента. Всъщност твърде малко са алгоритмите, в които по практичен и ясен начин се разглеждат различните „сценарии“ или какво да се прави при пациент със захарен диабет тип 2, който вече приема метформин и има лош контрол на диабета. Има и твърде малко доказателства точно кой медикамент да се предпочете, когато гликираният хемоглобин (HbA1c) е над прицелния за пациента; всъщност има значение и с колко точно се надхвърля прицелната стойност.

Настоящите препоръки за лечение на захарен диабет тип 2 поставят във фокуса си и нещо ново – при пациенти със захарен диабет тип 2, които имат доказано ССЗ, вкл. сърдечна недостатъчност или ХБЗ, включването на GLP-1-рецепторен агонист или SGLT-2-инхибитор да бъде предпочитано, независимо от нивото на HbA1c. Изключенията са: 1) явна клинична изява на катаболно състояние, като непредизвикана загуба на телесно тегло; 2) HbA1c > 10%; 3) кръвна захар над 16,7 ммол/л. В тези случаи се прилага инсулин. В препоръките се казва още, че при лип-

са на ССЗ или ХБЗ могат да се използват и други лекарствени средства като DPP-4-инхибитори, сулфанилурейни препарати и тиазолидиндиони, в зависимост от това, коя е основната цел – да се намали телесното тегло, да се избягват хипогликемиите или лечението да е възможно най-евтино. Във всички съществуващи към момента алгоритми инсулинът се появява към края на терапевтичните опции, като последно средство, към което лекарят да прибегва само при неуспех на останалите терапевтични възможности. Базалният инсулин понякога се появява и като „евтина“ терапевтична опция. Въпреки това, отново, той се включва в лечението едва при гликиран хемоглобин около 10%.

Американската диабетна асоциация (АДА), по подобие на много други, препоръчва цел на лечението при „повечето, небременни възрастни пациенти със захарен диабет тип 2“ да е HbA1c около 7% или под 7%, ако това може да се постигне без повишаване на честотата на хипогликемиите. При някои пациенти, с малка очаквана продължителност на живот или с нарушен усет към хипогликемии, може да се цели и HbA1c 8%. За щастие, е добре известно какво ще се постигне с всеки един медикамент, тръгвайки от конкретна стойност на HbA1c, и това е добре описано в голям обзор, включващ 79 000 пациенти със захарен диабет тип 2. Ако един пациент със захарен диабет тип 2 има HbA1c между 9,5 и 10% и получи неинсулинов препарат, той ще постигне спад на HbA1c с около 1,6%, което означава краен HbA1c – 8,2%. Ако обаче получи инсулин, спадът в HbA1c ще е с 2,3%, т.е. след два месеца пациентът ще се

върне при лекаря с много по-приемливия HbA1c – 7,5%. При изходен HbA1c 9,2%, с различните неинсулинови препарати може да се постигне редукция от 1,2% (краен HbA1c – 8%); при изходен HbA1c 9,1% – редукцията ще е с 1,6% – краен HbA1c – 7,5%. Така, прилагането на инсулин при всички пациенти с HbA1c над 9–10%, ще доведе до горе-долу един и същ краен резултат – HbA1c – 7,5%, резултат, който е много близо до целта за практически всички пациенти със захарен диабет тип 2. Това обаче не е вярно за неинсулиновите медикаменти. Разликата между постигнатото с тях и с инсулин е едва 0,5%, обаче тази разлика е клинично значима.

Не само препоръките на АДА не поставят достатъчен акцент върху нуждата от лечение с инсулин в конкретни клинични ситуации. Клиничната „инертност“, т.е. забавеното включване на инсулин в лечението при явно недобър контрол на диабета, е проблем в ежедневната практика. Именно поради тези причини авторите на статията предлагат алгоритъм, в който наличието на HbA1c > 9–9,5% при пациент, който вече приема монотерапия с метформин или който вече е променил начина си на хранене и на живот, но безрезултатно, е равносилно на лечение с базален инсулин. При всички останали случаи на HbA1c под 9–9,5%, са актуални препоръките за включване на неинсулинов препарат, като решението кой точно да бъде той зависи от наличието или отсъствието на атеросклеротично ССЗ, ХСН или ХБЗ.

При пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 и гликиран хемоглобин над 9–10% лечението пак трябва да бъде с инсулин – вече в интензифицирана схема. Своевременното включване на инсулин при тези пациенти бързо повлиява глюкозната токсичност. Нещо повече, лечението с инсулин преди метформин при пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 и HbA1c над 9,0% може да подобри бета-клетъчната функция и дори да предопредели хода на протичане на болестта.

Честотата на микросъдовите усложнения се покачва стръмно с нарастване на HbA1 над 8,5%. Това става „безсимптомно“, незабелязано от пациента, който все още не е достигнал пълна метаболитна декомпенсация и не

е проявил пълната симптоматика, която да го насочи към болнично заведение. В същото време, пропорционално на гликирания хемоглобин нараства и рискът от макросъдови усложнения, в това число и от остър миокарден инфаркт. Следователно, самата редукция на гликирания хемоглобин ще доведе до клинично значим спад на риска от микро- и макросъдови усложнения. Спадът на HbA1 от 9,5% на 8,5% ще доведе до намаление на абсолютния риск от микросъдови усложнения с 15%, а на този от миокарден инфаркт – с 10%. Така, прилагането на инсулин при пациенти с много висок гликиран хемоглобин ще намали и сърдечно-съдовия риск при тях.

Препоръките на АДА предоставят алгоритъм за поведение при пациенти с умерено декомпенсиран захарен диабет тип 2, като ги разделят на такива със/без ССЗ, СН или ХБЗ. Те не адресират адекватно случаите на явна метаболитна декомпенсация и не акцентират достатъчно върху нуждата от прилагане на инсулин при пациенти с гликиран хемоглобин над 9%. Липсата на полиурия и полидипсия не бива да бъде пречка пред ранното включване на базален инсулин като монотерапия или в комбинация с GLP-1 рецепторен агонист, например. Това довежда до незабавна редукция на риска от усложнения, подобрява прогнозата на пациента и намалява натоварването на здравната система. Дори инсулиновите аналози да са недостъпни, вечерният интермедиерен човешки инсулин е евтин и също толкова ефективен вариант.

Когато цената на лечението е проблем, а здравната каса не може да осигури напълно безплатно лечение за пациента, новите медикаменти от групата на GLP-1 рецепторните агонисти или SGLT-2 инхибиторите могат да се окажат неприемливи от гледна точка на пациента. Те могат да бъдат заменени с много по-евтиния и по-ефективен човешки базален инсулин, приложен вечер. В комбинация с метформин, сутрешен сулфанилуреен препарат или с добавка на ниска сутрешна доза тиазолидиндион, пациентът ще получи нужната му редукция в гликирания хемоглобин бързо и на ниска цена. С една такава комбинация се подобрява гликемичният контрол, намаляват глюкозните промени, а с това на-

маляват и микросъдовите усложнения. Недостатък на подобна комбинирана терапия е високият риск от хипогликемии. Предимството на по-новите групи медикаменти в това отношение е безспорно. Когато обаче цената е пречка, лекарят има избор – да остави пациента в изчаквателно положение, поддавайки се на терапевтичната инертност, или да го лекува по-активно.

Включването на базален инсулин при пациенти на монотерапия с метформин и гликиран хемоглобин над 9%, вместо препоръчаните в момента 10%, трябва по-често да бъде обмисляно в ежедневната клинична практика.

М. Боянова



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

<http://cml.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2021

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	4	40
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	20
Ендокринни заболявания	2	20
Медицински мениджмънт и здравна политика	3	21
Медицински преглед	6	60
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	6	60
Сестринско дело	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакт:

Д. Андреева – d_viki@cml.mu-sofia.bg, ☎ 02 952-59-20, 02 92-30-500

ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ
(сградата пред Администрацията на Александровска болница)

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ: 36-ГОДИШНА ЖЕНА С ХИПЕРГЛИКЕМИЯ

Udler M S, Powe C E, Austin-Tse Chr A. Case 6-2020: A 34-Year-Old Woman with Hyperglycemia. N Engl J Med 2020; 382:745-53, doi: 10.1056/NEJMcpc1913475

Представен е клиничен случай, който илюстрира трудностите при поставяне на диагнозата MODY (maturity-onset diabetes of the young) – юношески захарен диабет, изявен след завършване на съзряването. При 36-годишна жена в продължение на близо десет години са документирани различни по степен завишени кръвни захари – в преобладаващото време леко завишена кръвна захар само сутрин на гладно. Единадесет години преди описването на този клиничен случай, кръвната захар на гладно на тогава 24-годишната жена, е била 7 mmol/l. Пациентката съобщила за полиурия. Тя не е сигурна дали не е вечеряла късно предходния ден. На следващата година кръвната захар на гладно на жената е 6,2 mmol/l (при прилагана норма под 5,6 mmol/l). Девет години преди поставяне на диагнозата се установяват случайна кръвна захар 12 mmol/l и полиурия. В този момент гликираният хемоглобин – HbA1c, бил 5,8% (норма до 5,6%) при нормална стойност на хемоглобина. Една година по-късно HbA1c бил 5,9%. Индексът на телесна маса на пациентката тогава бил 26,6 kg/m². Поставена е диагноза предиабет и пациентката е насочена към диетолог. Тя се подложила на диетичен режим и свалила 4,5 kg за 6 месеца; гликираният хемоглобин спаднал до 5,5%.

Шест години преди поставяне на точната диагноза, жената забременяла с първата си бременност. Нейният ИТМ бил 24,5 kg/m². В 26-а гестационна седмица е проведен 1-часов орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) с 50 g глюкоза – при този тест не се изискват 8 часа глад; кръвната захар на 1-вия час била 10,3 mmol/l (норма под 7,8 mmol/l). Пациентката отказала провеждане на тричасов ОГТТ. Била

приета диагнозата гестационен захарен диабет. Назначен е хранителен режим. Приложено е и лечение с инсулин. В 34-та г. с. обиколката на талията на плода била в 76-ия персентил за съответната гестационна възраст. През 37 г. с. се развил полихидрамнион. Детето се родило в 39-а г. с. и тежало 3,9 kg. Непосредствено след раждането при бебето се установила хипогликемия, кръвната захар спонтанно се нормализирала през следващите дни. Шест седмици след раждането кръвната захар на гладно на пациентката била 6,7 mmol/l. Проведен е ОГТТ със 75 g глюкоза. Кръвната захар на 2-рия час била 7,3 mmol/l. Три месеца след раждането гликираният хемоглобин бил 6,1%. Назначен е хранителен режим.

Четири години преди описването на този случай, пациентката забременяла за втори път. Тогава нейният ИТМ бил 25,1 kg/m². В 5-та гестационна седмица се установила хипергликемия; от 6-а г. с. е започнато лечение с инсулин. По време на бременността е имало епизоди на хипогликемия. Плодът е проследяван ехографски няколко пъти. В 28-а г. с. коремната обиколка на плода била в 35-ия персентил за гестационната възраст и количеството на амниотичната течност било нормално. Детето се родило с тегло 2,6 kg и нормална кръвна захар след индукция на раждането в 38-а г. с. Шест седмици след раждането кръвната захар на гладно на пациентката била 7,4 mmol/l. И в хода на ОГТТ се установил захарен диабет тип 2. Пациентката била насочена към диетолог. Три месеца след раждането нейният ИТМ бил 30 kg/m², а гликираният хемоглобин – 5,9% на фона на хранителния режим.

Две години преди поставяне на диагнозата MODY, пациентката забременява за трети път. По време на тази бременност отново се е наложило лечение с инсулин и то е започнато рано, още в началото на бременността. Епизоди на хипогликемия също е имало. Детето се ражда с нормално телесно тегло – 3 kg, и с хипогликемия, която отзвучава до 48-ия час след раждането. След раждането на третото си дете пациентката започва да приема метформинов препарат и въпреки че достига до максималната му дневна доза, лечението с метформин няма никакъв ефект върху гликирания хемоглобин.

Пациентката забременява с четвъртото си дете. Прилага се инсулин по време на цялата бременност. Регистрирани са и много хипогликемии. Развива се полихидрамнион. Детето тежи 3,5 kg при раждането.

Пациентката има фамилна обремененост за захарен диабет тип 2 – и двете ѝ баби са със захарен диабет. Баща ѝ имал високо кръвно, наднормено тегло и е диагностициран също със захарен диабет тип 2 на 50-годишна възраст. Майка ѝ била с нормално телесно тегло и също диагностицирана със захарен диабет тип 2 на 48-годишна възраст. Пациентката имала и две сестри, които са без анамнеза за захарен диабет.

При консултиране на тази 34-годишна жена с тогавашен ИТМ 25,4 kg/m², специалистите поставят диагнозата само по анамнезата за лекостепенна варираща хипергликемия с 10-годишна давност. Извън своите бременности, пациентката е лекувана само с диетичен режим. В тези случаи е полезно лекарят да си направи мислено схема, в която да характеризира тежестта на хипергликемията, след което да се насочи към причината. При пациентката са изключени всички останали причини за хипергликемия – тя отричала главоболие, хирзутизъм, промени в зрението, менструални нарушения, лесна ранимост на кожата, диария, промяна в размера на обувките и т.н.

При тази пациентката хипергликемията два пъти достига стойности, диагностични за захарен диабет – на 25-годишна възраст, когато е имала случайна кръвна захар над 11,1 mmol/l и симптоми на полиурия и на 30 го-

дини, когато и двете стойности на кръвната захар в хода на ОГТТ били диагностични за захарен диабет. И в двата случая гликираният хемоглобин е бил в предиабетния диапазон (5,7-6,4%). Гликираният хемоглобин обаче е и най-малко чувствителният показател за ранно откриване на захарен диабет; също така се влияе от преданалитични фактори като скорошна кръвозагуба, анемия, бременност. При пациентката обаче точно в тези два случая не е имало причина за разминаване между гликирания хемоглобин и кръвната захар. По-скоро, гликираният хемоглобин в случая показва една лекостепенна персистираща хипергликемия.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ СЪОБРАЖЕНИЯ ПО ИЗЛОЖЕНИЯ СЛУЧАЙ

След като е определен характерът на хипергликемията, трябва да се обсъдят възможните причини. Над 90% от случаите на хипергликемия при възрастни се дължат на захарен диабет тип 2 – в класическия си вариант представляващ непрекъсната загуба на бета-клетъчна функция, загуба на инсулинова секреция, в контекста на изразена инсулинова резистентност. При около 6% се касае за захарен диабет тип 1, при който бета-клетъчната функция се изгубва бързо в резултат на автоимунна деструкция, лечението с инсулин е задължително, а изявата на диабета често е с диабетна кетоацидоза. При 80% диагнозата се поставя преди пациентът да навърши 20 години.

След като при тази пациентка диабетът не показва склонност към прогресия за период от 9 години, диагнозата захарен диабет тип 1 се изключва с голяма вероятност. За това се поставя диагноза захарен диабет тип 2. Има обаче някои особености – тя е млада, с почти нормално телесно тегло и с гликиран хемоглобин в предиабетния диапазон. Непрогресиращият характер на диабета също трябва да се вземе под внимание.

ПО-РЕДКИ ТИПОВЕ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Латентният автоимунен диабет при възрастни (LADA) е лека форма на автоимунен диабет, който трябва да бъде обсъден в ди-

ференциалнодиагностичен план при този пациент. Съществуват някои противоречия дали 3Д тип LADA наистина е отделна нозологична единица, различаваща се от 3Д тип 1. И в двата случая обичайно се откриват повишени титри на автоантитела, характерни за автоимунния диабет, водещ до бета-клетъчна деструкция. Разликите идват от дефиницията за LADA – автоимунен тип 3Д с начало > 25-годишна възраст и по-бавно достигане до пълна зависимост от инсулин (за над 6 месеца).

Болестта не прогресира за период от 9-10 години. Вариантът гестационен захарен диабет не се обсъжда, защото пациентката е с хипергликемия и извън бременностите си. Някои медикаменти също могат да доведат до повишена кръвна захар – глюкокортикоиди, атипични антипсихотични медикаменти, имунотерапия при ракови заболявания, имуносупресивна терапия при трансплантирани болни и други. Друга причина за хипергликемия е заболяване, засягащо панкреаса – муковисцидоза, тумор на панкреаса или панкреатит. Ендокринни заболявания, при които хипергликемията е част от симптомокомпекса, като синдром на Кушинг, феохромоцитом, акромегалия и други, са изключени чрез анамнезата.

МОНОГЕНЕН ДИАБЕТ

При промяна в един-единствен ген се развива форма на захарен диабет, наречен моногенен диабет. Тук се включват: MODY, неонатален диабет и редки синдроми, при които диабетът е част от клиничната изява. Моногенният диабет съставлява от 1 до 6 % от захарния диабет в детска възраст и около 0,4% от диабета при възрастни. Неонаталният диабет се появява през първите 6 месеца от живота. При синдромните форми на диабет има разгърната клинична картина и типично засягане на други органи.

MODY

Това е автозомно-доминантно заболяване. Засегната е първично бета-клетъчната функция. Клинично диабетът се изявява в периода на съзряването или малко след това. Хипергликемията е лежестепенна. С наеме-

нованието „диабет с начало в млада възраст“, дадено през 1964 год., авторите на термина са искали да покажат, че диабетът се изявява при млади хора, но наподобява 3Д тип 2 по своето по-леко протичане, а не 3Д тип 1. Има няколко по-чести генетични подварианта на автозомно-доминантния захарен диабет на младата възраст. Определянето на точния подтип MODY има значение за решението с какво да лекуваме, т.е. поставянето на точната диагноза е клинично значимо. Повечето подтипове MODY причиняват изолирана хипергликемия (за разлика от генетичните синдроми с участието на захарен диабет).

ГЕНЕТИЧНИ ОСНОВИ НА MODY

Досега са описани 13 генетични дефекта, причиняващи MODY. Три от тях са най-чести – дефект в гена GCK, който кодира ензима глюкокиназа и дефекти в гените HNF1A и HNF4A, кодиращи хепатоцитния нуклеарен фактор 1A и 4A, съответно. Диабетът тип GCK – MODY се характеризира с дефект в гена, кодиращ глюкокиназата, протича с много лека хипергликемия, непрогресираща с времето и е важно да се помни, че тя е налична още от раждането. Другите два най-чести подтипа MODY се изявяват около тийнейджърските години или скоро след навършване на 18-годишна възраст. Хипергликемията първо е лека, след това прогресивно се влошава, така че може да се наложи пациентите да бъдат лекувани с инсулин, преди да им е поставена правилната диагноза.

При пациентите със захарен диабет тип GCK – MODY е намалена функцията на ензима глюкокиназа, който се намира в бета-клетките на панкреаса и изпълнява ролята на глюкозен сензор; чрез него се контролира скоростта на навлизане на глюкозата в гликолитичната верига. Като резултат кръвната захар на гладно се поддържа на едно малко по-високо от нормалното ниво – между 5,6 и 8 mmol/l. Постпрандиалната кръвна захар също се повишава, но отговорът спрямо нея е запазен (индуцираната от конкретно ниво на кръвната захар инсулинова секреция е запазена).

Много типично за захарен диабет тип GCK – MODY е, че: 1) пациентите никога не разви-

ват диабетни микросъдови усложнения; 2) никое антидиабетно лечение не е ефективно; 3) не се налага лечение, освен по време на бременност; 4) кръвната захар се поддържа на базисно, малко по-високо ниво през целия ден, но фазите на инсулинова секреция в постпрандиалната фаза са като при здрави; 5) гликираният хемоглобин при захарен диабет тип GCK – MODY обикновено е под 7,5%.

За разлика от GCK – MODY, при останалите два най-чести подтипа диабет в млада възраст хипергликемията има прогресиращ характер, като се налага и лечение с инсулин. Първоначално може да има нормална кръвна захар на гладно и големи колебания постпрандиалната кръвна захар (увеличение с над 4,4 mmol/l). След доказване на генетичния дефект, инсулиновото лечение може да бъде заменено със сулфанилуреен препарат. Пациентите със захарен диабет тип HNF1A-MODY и HNF4A-MODY се повлияват отлично от лечение със СУП. Би могло да се опита и лечение с GLP-1-рецепторен агонист, вместо със СУП.

Това, което ни подсказва диагнозата от анамнезата на тази пациентка, е, че в нейното семейство има няколко потомства със захарен диабет. Прави впечатление, че тя не страда от затлъстяване, а е със сравнително нормално телесно тегло. Тези критерии предполагат MODY, но не са достатъчни за поставяне на диагнозата. При негативни диабет-асоциирани антители диагнозата MODY става още по-вероятна. Наличен е онлайн калкулатор за изчисляване на вероятността един пациент да има ЗД тип MODY (www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator). При хора с голяма вероятност за тази диагноза е оправдано генетичното изследване.

ОБСЪЖДАНЕ

Пациентката най-вероятно има GCK – MODY. При този вариант тя може да спре лечението с метформин, защото то не повлиява гликирания хемоглобин. Трябва да спазва диетата при диабет, но няма нужда да се лекува заради леката хипергликемия, защото не е изложена на риск от диабетни усложнения. Възможно е един пациент да има саха-

рен диабет тип 1 или тип 2 в комбинация с диабет тип MODY. Така, при поява на рискови фактори за развитие на ЗД тип 2, като затлъстяване, трябва да се направи скрининг за захарен диабет тип 2, какъвто се прави в общата популация. Тъй като хипергликемията е лекастепенна, едва ли полиурията, за която пациентката съобщава, е свързана с нея. Всъщност, ако в бъдеще се появят симптоми на полиурия, полидипсия, замъглено зрение или гликираният хемоглобин рязко се покачи над 7,5%, би следвало да се потърси допълнителна причина за изява на захарен диабет с друг произход. Тъй като този тип ЗД има автозомно-доминантен тип унаследяване, съществува 50% риск за всяко от децата на пациентката да носи мутацията. Тъй като хипергликемията е налична от самото раждане, генетичен тест е показан само при децата с висока кръвна захар. Генетичен тест е проведен при родителите на пациентката и при второто ѝ дете.

Как бихте лекували тази пациентка по време на бременността?

По време на първата бременност се е обсъждал гестационен диабет, защото това е най-честата причина за хипергликемия по време на бременност. Хипергликемията по време на бременност води до усложнения от страна на плода – фетална макрозомия (която от своя страна е свързана с повишен риск от раменна дислокация при раждането и нужда от секцио по спешност) и неонатална хипогликемия през първите дни след раждането – и двете резултат от майчината хипергликемия и феталната хиперинсулинемия. Майчината кръвна захар свободно преминава през плацентата и индуцира свръхсекреция на инсулин от феталния панкреас. Новородените с хиперинсулинемия продължават да отделят инсулин през първите 2-3 дни след раждането. Целите на гликемичния контрол по време на бременност в общия случай са много строги – кръвна захар на гладно под 5,3 mmol/l, 2 часа след храна – под 6,7 mmol/l. Така се намалява значително рискът от посочените по-горе усложнения. В третия триместър на първата бременност на тази пациентка, се развива полихидрамнион, а плодът е малко по-голям за гестационната

възраст. Ефектът на майчината хипергликемия върху плода зависи от това дали той е унаследил дефекта. Този плод вероятно не е унаследил дефекта и затова реагира с хиперинсулинемия. Плодовете на майки с диабет тип MODY, които също имат дефект в глюकोкиназияния ген, се развиват нормално и не страдат от фетална макрозомия, вероятно защото имат отслабена инсулинова секреция. Ако пациентката беше здрава, но бащата беше с този тип диабет, плодът щеше да се роди дори с поднормено телесно тегло (тъй като дефектът води до по-малко количество отделен инсулин за конкретна кръвна захар в еугликемичния диапазон).

Стандарт в лечението на бременни жени със захарен диабет е да се започне лечение с инсулин, ако гликемичните цели не се постигат само с диетичен режим. Във втората си бременност пациентката е лекувана с инсулин от самото начало. Тогава все още не е подозирана диагнозата диабет тип MODY. При жени с известен дефект в глюकोкиназията не е ясно дали лечението с инсулин изобщо повлиява риска от фетални усложнения, дължащи се на хипергликемията. Причината е, че тези пациенти са относително нечувствителни към лечението. Малките серии от клинични случаи и научните доказателства сочат, че може би е трудно да се преодолее генетично зададеният гликемичен „сет пойнт“. Пациентките имат симптоми на хипогликемия при нормални стойности на кръвната захар, които за тях обаче всъщност са ниски. Всъщност има изместване на всички референтни граници на кръвната захар. Все пак е разумно стойностите на кръвната захар да са близки до нормалните по време на бременността, за да се намали рискът от неонатални усложнения при един плод, незасегнат от генетичния дефект. Ако плодът е засегнат от същия генетичен дефект обаче, нормализирането на кръвната захар на майката води до изоставане в развитието му. През втората си бременност тази пациентка е лекувана с инсулин от самото начало, а нейната дъщеря се ражда с тегло в 16-ия персен-

тил за гестационната възраст, което потвърждава и нейната диагноза (GCK – MODY).

Становището на експертите е, че при жени с доказан захарен диабет тип GCK – MODY, лечението с инсулин по време на бременността трябва да се забави и решението за лечение с инсулин да се вземе през втория триместър, след като се оцени чрез ултразвук как нараства плодът. След като се установи, че плодът е голям за гестационната възраст, т.е. вероятно не е носител на генетичния дефект, да се стартира лечение с инсулин. Мнението на експерти, които са лекували такива пациентки, е, че по-балансираният подход е да се започне лечение с инсулин от самото начало на бременността, но при по-либерални гликемични цели. Така, ако плодът е здрав, ще се намали вредното влияние на неконтролираната хипергликемия през първия триместър (когато се случва органогенезата), както и усещането на майката за хипогликемия (при по-малко стриктни гликемични цели). Ако пък плодът е носител на генетичния дефект, кръвната захар няма да е дотолкова стриктно контролирана, че това да понижи допълнително инсулиновата секреция на плода и неговия растеж.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

След последната си бременност, пациентката е спряла лечението с метформин. Гликираният хемоглобин не се е променил – бил е около 6,2%. Баща ѝ и второто ѝ дете получават същата диагноза като нея. Баща ѝ достига до ИТМ 36 kg/m² и гликиран хемоглобин 7,8%, така че получава и втора диагноза – захарен диабет тип 2, в съчетание с MODY. Неговото лечение е с метформин и с хранителен режим. Дъщерята на описаната пациентка има ясна диагноза, която да обясни хипергликемията. Тя няма да бъде погрешно диагностицирана с друг тип диабет (например тип 1), няма да има нужда от лечение, освен по време на евентуална бъдеща бременност.

М. Боянова

ОКАПВАНЕ НА МИГЛИТЕ ПРИ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Matsuura H, Suganami Y. Hypothyroidism, eyelash loss. Cleve Clin J Med 2020, 87 (12) 717; doi: 10.3949/ccjm.87a.20009.

Загубата на мигли може да е симптом на ендокринно заболяване. Загубата на мигли и вежди едновременно се нарича мадароза. Като алопеция се означава генерализираната загуба на косми, но предимно от главата. Окапването на миглите може да е симптом на автоимунно тиреоидно заболяване. Среща се като симптом както при хипотиреоидизъм, така и при хипертиреоидизъм. Нарушава се цикълът на космения растеж. При хипотиреоидизъм космите изтъняват (ранно навлизане на космения фоликул във фаза на почивка, т.нар. телогенна фаза), космите по главата също окапват по-лесно, косата посивява по-бързо, става много по-лесно къслива.

Окапването на миглите се среща и при група дерматологични заболявания (локализирани в областта на очите или генерализирани), хипопаратиреоидизъм, инфекции (херпес зостер, туберкулоза, сифилис), след лъчелечение в тази област; може и да бъде свързано с прилагане на определени лекарства – хепарин, андрогени, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и други; при злоупотреба с кокаин; среща се при дефицит на цинк, псориазис, системен лупус

еритематозус, кожни неоплазми (базоцелуларен карцином например). В диференциалнодиагностичен план трябва да се отхвърли трихотиломания – психично разстройство, при което пациентът сам отскубва космите си. Това може би е по-вероятната диагноза, ако от физикалния преглед и лабораторните изследвания не се открият никакви отклонения. Анамнезата е от помощ – трябва да се разпита пациентът дали премахва сам космите по лицето си, дали не се е подлагал на травмиращи козметични процедури и т.н. Ако зоната не е наранена, миглите понякога порастват след лечение на подлежащото състояние.

Авторите описват и клиничен случай на 77-годишна жена с явен хипотиреоидизъм (ТСХ 33,7 mIU/ml, ниско ниво на серумния тироксин), при която се доказват и позитивни титри на тиреоидни антитела. Жената се оплаква от хронична умора и отоци. Прави впечатление, че ехографията на щитовидната жлеза не е част от изложените данни. Започва се заместително лечение с левотироксин, но миглите не порастват отново.

М. Боянова

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА МОНОГЕНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ПРИ ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ

Hattersley, A. T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2018, 19 (Suppl. 27): 47-63.

Моногенният диабет се среща рядко; на него се дължат едва от 1 до 6% от случаите на захарен диабет при деца. Всички деца до 6-месечна възраст, диагностицирани със захарен диабет, трябва да бъдат изследвани за моногенен неонатален диабет, тъй като през първите 6 месеца от живота е изключително рядка изявата на захарен диабет тип 1. Две са възможностите при деца до 6-месечна възраст: 1) траен неонатален диабет, който се дължи на мутация в калиевия канал и лечението е със СУП, и 2) преходен неонатален диабет, който спонтанно преминава, но по-късно през живота може да се появи отново. Трябва да се направи диференциална диагноза с други причини за диабет като екзокринна панкреасна недостатъчност.

Кога да се подозира диагнозата MODY при детето? Трябва да са налични поне няколко критерия: 1) фамилна анамнеза за диабет при един от родителите и неговите роднини от първа линия; при родителя трябва да е отхвърлена диагноза захарен диабет тип 1 – не трябва да има положителни диабет-асоциирани антитела и трябва да има запазена собствена инсулинова секреция поне 5 години след поставяне на диагнозата диабет (да не се нуждае от лечение с инсулин или да се прилага ниска доза такъв, а стимулираният С-пептид да бъде над 200 pmol/l); трябва да е отхвърлена и диагнозата захарен диабет тип 2 (да липсват изразено затлъстяване, акантозис нигриканс и други прояви на инсулинова резистентност). 2) да е налична лека хипергликемия, която не се влошава – в тези случаи, на първо място, трябва да се

търси дефект в глюकोкиназия ген (GCK-MODY) – най-честата причина за непостоянна лека хипергликемия при деца.

Нарушение в правилното развитие на бъбреците или наличието на бъбречни кисти в съчетание с хипергликемия при дете е съмнително за търсене на дефект в HNF1B гена (HNF1B-MODY); при дете с макрозомия/неонатална хипогликемия трябва да се изключи, на първо място, дефект в HNF4A гена (HNF4A-MODY). При фамилии с аутозомно-доминантно унаследяван захарен диабет и симптоматична хипергликемия, най-честата причина е дефект в хепатоцитния нуклеарен фактор-1-алфа (HNF1A-MODY). Два са подтиповете диабет тип MODY, чувствителни на сулфанилурейни препарати – HNF1A-MODY и HNF4A-MODY.

Леката сутрешна хипергликемия е типична при дефект в гена за глюकोкиназа (GCK-MODY). Тя не се влошава през периода на детството и юношеството, не отговаря на лечение с инсулин и перорални антидиабетни средства и не налага лечение. Пациентите не развиват диабетни усложнения.

Поставянето на диагнозата „диабет, появил се в млада възраст“ и отхвърлянето на другите типове диабет (тип 1 и тип 2) е важно за пациентите, защото: 1) им осигурява правилно лечение; 2) може правилно да се предскаже риска от диабетни усложнения; 3) може да се проведе генетично тестване на роднини от първи ред и тяхната диагноза също да се изясни, освен в случаите на *de novo* мутация, при които генетичният дефект се явява за първи път в семейството при за-

сегнатия индивид. Тогава риск има само за потомството на индивида.

Моногенният диабет е резултат от един или няколко дефекта в един единствен ген. Оттам произлиза и името му. Заболяването може да се унаследява автозомно-доминантно, рецесивно, да не се унаследява по Менделовите закони или да се дължи на *de novo* мутация (да не е унаследено от родителите). Описани са вече около 40 подтипа моногенен диабет – всеки от тях с характерна клинична изява и протичане и със специфичен начин на унаследяване.

Първите случаи на диабет, изявен в късна юношеска възраст или при млади възрастни пациенти, много приличали на захарен диабет тип 2 по протичане, но после е бил установен стриктния начин на автозомно-доминантно унаследяване и така се намерили и дефектните гени. Всъщност MODY е най-честият моногенен диабет. При всички известни подтипове MODY е засегнат ген, който отговаря за бета-клетъчната функция.

Подбор на пациенти за генетични тестове

Целенасоченото търсене на най-честите генетични дефекти в панел от гени при селектирани пациенти, суспектни за MODY е „цена-ефективно“ и клинично значимо. В отделни случаи би могло да се търси дефект само в един конкретен ген – например при бременна с лека сутрешна хипергликемия може да се изследва само има ли дефект в гена за глюकोкиназата, тъй като това ще промени поведението по време на бременността.

Кога диагнозата захарен диабет тип 1, поставена в млада възраст, може да бъде погрешна (освен възрастта – точка 1, останалите не са патогномични и трябва да се обсъждат заедно, никой критерий самостоятелно не е сигурен за погрешна диагноза)?

1. При възраст на детето при поставяне на диагнозата под 6-месечна възраст; също при възраст на детето между 6 и 12 месеца при поставяне на диагнозата при липса на положителни антидиабетни антитела; при дете с вродени аномалии;

2. При фамилна анамнеза за диабет при един от родителите и при родственик от първи ред на същия родител;
3. При липса на положителни антидиабетни антитела, особено ако са изследвани при поставяне на диагнозата;
4. При съхранена бета-клетъчна функция с ниски инсулинови нужди и измерими нива на С-пептид (измерен в кръв или в урина) след продължителен период на „парциална ремисия“ (или „меден месец“) над 5 години след поставяне на диагнозата захарен диабет.

Кога диагнозата захарен диабет тип 2, поставена в млада възраст, може да бъде погрешна?

При младежите захарният диабет тип 2 обичайно се изявява около пубертета (бел. реф. при предразположените индивиди физиологичната инсулинова резистентност в тази възраст прераства в патологична). В преобладаващия процент от случаите става дума за младежи със затлъстяване. На практика няма специфичен тест, който да потвърждава диагнозата захарен диабет тип 2. В същото време честотата на затлъстяването при деца и подрастващи се увеличи много през последните десетилетия. Става все трудно да се докаже диагнозата моногенен диабет при деца, защото много от тях имат затлъстяване и диагнозата се пропуска.

Кога да подозираме моногенен диабет при деца?

1. Липсва високостепенно затлъстяване;
2. Липсват акантозис нигриканс и други прояви на инсулинова резистентност и маркери на метаболитен синдром;
3. При фамилна анамнеза за диабет при един от родителите и при родственик от първи ред на същия родител, особено ако при никого от тях няма затлъстяване.
4. При необичайно представена и преразпределена подкожна мастна тъкан на детето или подрастващия (например при изразено слаби или мускулести крайници и повишена мастна тъкан в абдоминалния регион, т.нар. центропетално преразпределена подкожна мастна тъкан).

В детска възраст преобладаващата част от случаите на моногенен диабет причиняват загуба на бета-клетъчна функция или намалена функция на бета-клетките. Рядко става въпрос за мутация, водеща до тежка инсулинова резистентност. Ето и някои клинични насоки кога да се търси моногенен диабет при деца:

1. При диабет с изява преди 6-месечна възраст;
2. При автозомно-доминантно унаследяван диабет или лека хипергликемия;
3. При диабет, асоцииран с екстрапанкреасни прояви като вродени сърдечни аномалии, гастроинтестинални дефекти, мозъчни малформации, тежка диария; диабет, съчетан с автоимунни заболявания, изявени също в много ранна възраст;
4. При моногенни синдроми, свързани с инсулинова резистентност – характеризират се с високи инсулинови нива или високи инсулинови нужди; абдоминално натрупване на мастната тъкан и липса на подкожна мастна тъкан по крайниците; дислипидемия, особено високи нива на триглицеридите; акантозис нигриканс.

Неонатален диабет

Изключителна рядкост е захарният диабет тип 1 да се изяви в периода до 6-месечна възраст. Макар антидиабетни антитела да се намират в редки случаи при новородени с диабет, изявен до 6-месечна възраст, те отново не са доказателствени за захарен диабет тип 1, а въпреки тях в повечето случаи ще се касае за мутация в някои от гените, свързани с имунния отговор (като FOXP3, STAT3 или LRBA). Ето защо всички деца, изявили диабет до 6-месечна възраст, подлежат на генетично тестване за неонатален моногенен диабет. Обратното също е важно – след 6-месечна възраст (от 6 до 12 месеца) захарният диабет ще се дължи предимно на захарен диабет тип 1, а по изключение – могат да се намират единични случаи на неонатален диабет. Причините да се търси неонатален диабет след 6-месечна възраст биха били:

липса на позитивни антидиабетни антитела; наличие на извънпанкреасни прояви като гастроинтестинални аномалии, вродени аномалии и други; понякога и изявата на няколко автоимунни заболявания в детска възраст подсказват, че диагнозата не е захарен диабет тип 1, а моногенен диабет, засягащ ген, свързан с имунния отговор като FOXP3, тъй като макар и рядко той може да се изяви и след 6-месечна възраст. Децата с неонатален диабет се раждат с ниско за гестационната възраст тегло – те още по време на вътреутробното си развитие са имали този дефект и секрецията на инсулин е била недостатъчно стимулирана. Около 50% от тези деца ще имат нужда от доживотно лечение на диабета, при останалите 50% той ще е преходен и кръвната захар ще се нормализира до няколко седмици или месеци.

Транзиторният неонатален диабет има склонност да рецидивира в по-късна възраст. Генетичните основи на транзиторния неонатален диабет са по-изяснени от тези при трайния. В част от случаите е засегнат регион в хромозома 6q24. В останалите случаи става дума за активизираща мутация в един от двата гена, кодиращи двете субединици на АТФ-чувствителния калиев канал върху бета-клетъчната мембрана (KCNJ11 или ABCC8). При засягане на хромозома 6q24 транзиторният диабет се изяснява с тежка хипергликемия, без кетоацидоза. Може наред с 6q24, да е нарушено метилирането на други региони, с изява на различни вродени малформации. Една трета от новородените имат съпътстваща макроглия, пъпна херния и др. Лечението с инсулин продължава около 12 седмици. След това може да настъпи период на хипогликемии. Около пубертета при 50-60% диабетът се изяснява отново. Диабетът наподобява ЗД тип 2 със загуба на първа фаза от инсулиновата секреция. Понякога роднини, носители на подобни генетични дефекти, развиват ЗД тип 2 или гестационен захарен диабет. Случва се в практиката да се попада на пациенти с ранна изява на захарен диабет, който не е автоимунен и не е свързан с ожирение – това може да са пациенти с някакъв генетичен дефект в хромозома 6. Наследствеността на транзиторния неонатален диа-

бет зависи от това дали засегнатото дете е от женски или от мъжки пол; в някои случаи има и автозомно-рецесивен тип унаследяване. Когато неонаталният диабет се дължи на дефект в гените за калиевите каналчета, по-често той е траен диабет (особено при засягане на KCNJ11 гена). Тогава пациентите имат много нисък или неизмерим С-пептид, изявата на диабета често е с диабетна кетоацидоза. При 20% от децата има и неврологични симптоми. В най-тежките случаи се сформират синдроми, включващи епилепсия, изоставане в развитието и други. Лечението по правило е с инсулин, но много деца могат да бъдат лекувани успешно със сулфанилуриен препарат – глибенкламид в доза около 0,5 мг/кг/ден.

Wolcott-Rallison синдром

Това е рядък синдром с автозомно-рецесивен тип унаследяване, включващ захарен диабет, изявен в детска възраст, спондило-епифизеална дисплазия и чернодробно или бъбречно заболяване.

Неонатален диабет, дължащ се на мутация в глюкокиназния ген

Въпреки че хетерозиготните мутации в глюкокиназния ген причиняват един от честите видове диабет тип MODY, за който са типични асимптомното протичане и непрогресивният ход на леката хипергликемия, при хомозиготните мутации се развива неонатален диабет, при който практически липсва собствена инсулинова секреция. Причината е пълният дефицит на глюкокиназна активност поради мутация, засягаща и двата алела. Лечението е с инсулин. На мутации в GCK ген се дължат не повече от 2-3% от всички случаи на неонатален диабет.

IPEX синдром

Мутации в гена FOXP3 причиняват нарушен имунен отговор, полиендокринопатия, ентеропатия и Х-свързан синдром. Изявата на траен неонатален диабет при дете с положителни антидиабетни антитела насочва към този синдром. Децата страдат от тежки инфекции поради вродения имунен дефицит. Лечението е с имunosупресивни медикаменти (sirolimus или кортикостероиди).

Всички подтипове неонатален диабет могат да бъдат успешно диагностицирани с генетичен анализ. Такъв се препоръчва при всички деца, при които диабетът се изяви до 6-месечна възраст. Генетичното тестване може да докаже причината в 80% от случаите.

Автозомно-доминантна фамилна лека хипергликемия или диабет в млада възраст (MODY)

Синдромите MODY се характеризират с намалена инсулинова секреция при запазено инсулиново действие. Различните подтипове MODY се различават по възрастта на изява, кривата или модела, който следва хипергликемията, и отговора към различните терапевтични опции. В повечето случаи диабетът се явява изолирано, а не като част от синдромокомплекс. Затова и често при тези пациенти диабетът се определя погрешно като ЗД тип 1 или тип 2. По правило и според класическата представа, фамилната анамнеза за диабет е задължителна, поради автозомно-доминантния тип на унаследяване. Описани са обаче и редица de novo мутации. В тези случаи пациентът е първият от семейството с диагнозата MODY и фамилността вече не е спомагателна за диагнозата. Три са гените, отговорни за преобладаващата част от случаите на диабет тип MODY (GCK, HNF1A, HNF4A). Общо са описани 14 гена, причиняващи диабет с фенотипните характеристики на MODY, но тук ще бъдат разгледани само най-честите три подварианта.

Лека хипергликемия на гладно, причинявана от мутация в глюкокиназния ген (GCK-MODY, MODY тип 2)

При деца и подрастващи се установява леко завишена кръвна захар на гладно – между 5,5 и 8 ммол/л. Тъй като те нямат симптоми на хипергликемия, веднага възниква въпросът дали това не са преддиабетни състояния, преди изява на захарен диабет тип 1 или тип 2. При липса на антидиабетни антитела, рискът от изява на захарен диабет тип 1 в бъдеще е минимален. Много вероятно е тези деца или юноши да имат хетерозиготна мутация в GCK ген. Ако завишената кръвна захар на гладно се установи при дете в предпубертетна възраст, което

няма нито обезитет, нито други признаци на инсулинова резистентност, то диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да се подложи под съмнение или поне да се отхвърли диабет тип GCK-MODY.

Диабет тип GCK-MODY е сравнително най-често срещаният моногенен подтип диабет в клиника по педиатрия и клиничната му изява е винаги една и съща. Разликата между този подтип и останалите два най-чести подтипа диабет тип MODY е, че пациентите с дефект в глюकोкиназата имат променен „сет пойнт“ на нормалната кръвна захар – инсулиновата секреция се регулира около малко по-висока отправна точка. Типичен е непрогресивният характер на хипергликемията, която е лека и е налична от самото раждане на детето. Гликираният хемоглобин е леко повишен, обичайно не надхвърля 7,5%. Въпреки че кръвната захар на гладно е завишена, в хода на орален глюкозотолерансен тест тя не се покачва значително – нарастването в хода на теста не надхвърля 3,5 ммол/л. Това не е абсолютен критерий, тъй като ОГТТ не е достатъчно стандартизиран. Пациентите нямат симптоми и диагнозата може да се установи при измерване на кръвната захар по друг повод. Често родителят, също носител на мутацията, носи погрешната диагноза захарен диабет тип 2, като тя често е поставена в по-млада възраст. Когато се подозира диабет тип GCK-MODY, е много полезно изследването на кръвната захар на гладно на всички роднини от първи ред. Понякога диагнозата се поставя за първи път по време на бременност. Всъщност от 2 до 6% от случаите на гестационен захарен диабет се дължат на диабет тип GCK-MODY. Двата типа се различават по клинични характеристики и степен на повишаване на кръвната захар на гладно.

Типично за пациентите с диабет тип GCK-MODY е, че не се налага никакво лечение. Може да се спазва само хранителен режим. Единственото изключение е бременност, и то когато плодът не е засегнат от дефекта. Тогава лечението е показано с цел намаляване на риска от неонатална макрозомия и други усложнения при плода, свързани с излагане-

то му на повишената кръвната захар от майката.

Трябва да се подчертае, че носителството на мутация в глюкокиназния ген не защитава пациентите от допълнителна изява и на захарен диабет тип 2 в бъдеще. Рискът от такъв остава същият, както за общата популация, при същите рискови фактори. Следователно не бива да се изключва възможността за съчетание на двете диагнози при един пациент.

Фамилен диабет, дължащ се на HNF1A-MODY (MODY тип 3) или HNF4A-MODY (MODY тип 1)

Винаги, когато родителят на дете с диабет също има диабет, трябва да се мисли за моногенен диабет. Дори при детето да се предполагат диагнозите захарен диабет тип 1 или 3Д тип 2, моногенните типове диабет също трябва да бъдат отхвърлени. HNF1A-MODY или МОДИ тип 3 по старата класификация, е най-честата форма на МОДИ – касае се за фамилна форма на симптоматична хипергликемия с унаследяване по автозомно-доминантен тип. Този вариант на МОДИ е 10 пъти по-чест от HNF4A-MODY (МОДИ тип 1). Следователно в семейства с автозомно-доминантно унаследяван симптоматичен диабет първата (и най-честа) причина, за която трябва да се мисли, е МОДИ тип 3.

И двата варианта (МОДИ тип 3 и тип 1) се изявяват в юношеска възраст или след края на пубертета. В ранните фази кръвната захар на гладно е нормална, но постпрандиалните екскурзии показват повишаване на кръвната захар с над 5 ммол/л; същото се забелязва и в хода на ОГТТ. При пациентите с HNF1A-MODY е нарушен инкретиновият ефект и отговорът на глюкагона в хода на ОГТТ не е нормален. С времето се изявява симптоматичен диабет с повишена кръвна захар на гладно и симптоми като полидипсия и полиурия. Диабетната кетоацидоза е рядка, защото пациентите имат съхранена инсулинова секреция години наред. Диабетните усложнения са чести и появата им е в пряка корелация с гликемичния контрол (както при 3Д тип 1 и 2). Честотата на микросъдовите усложнения – диабетна ретинопатия, невропатия и нефропа-

тия, е сходна с честотата на тези усложнения при пациентите със захарен диабет тип 1 и тип 2. По-чести са сърдечно-съдовите заболявания и ретинопатията.

Мутациите в гена HNF1A показват висока пенетрантност – 63% от носителите на мутация ще изявят диабет преди 25-годишна възраст, до 35 години процентът ще се повиши на 79, а до 55-годишна възраст 96% от носителите на мутация в този ген ще имат диабет. Кога ще се изяви диабетът, зависи и от това къде е локализирана мутацията (кои екзони са засегнати). Значение има и кой от родителите предава болестта – при майка с МОДИ тип 3, тъй като плодът е изложен на високи нива на кръвната захар още преди раждането, диабетът при детето може да се изяви и на много ранна възраст, около 12 г. Сходна е ситуацията и при носителите на мутация в HNF4A (МОДИ тип 1) – изявата на двата подтипа моногенен диабет е на приблизително една и съща възраст.

Табл. 1. MODY – чести подтипове и отличителни белези

Ген	Локус	Клинична изява	Лечение
HNF4A	20q12-q13.1	Макрозомия и неонатална хипогликемия; ренален синдром на Fanconi	СУП
GCK	7p15-p13	Лека безсимптомна хипергликемия	Никакво/диета
HNF1A	12q24.2	Бъбречна глюкозурия	СУП
HNF1B	17q12	Нарушения в развитието на бъбреците, малформации на урогениталния тракт	Инсулин

Има някои клинични отлики между тип 3 и тип 1 моногенен диабет: 1) пациентите с мутация в HNF1A (МОДИ тип 3) имат много нисък праг за обратна реабсорбция на глюкозата в бъбрека, защото при тези индивиди е нарушено пренасянето на глюкозата в бъбречните тубули; типична за тях е изявата

първо на постпрандиална хипергликемия при относително нормална кръвна захар на гладно; 2) при МОДИ тип 1 (по-специално при R76W мутация в гена HNF4A) освен диабет, пациентите могат да имат допълнително и атипична форма на синдрома на Фанкони, съчетаваща хиперкалциурия и нефрокалциноза. 3) Около 50% от носителите на мутация в HNF4A се раждат с неонатална макрозомия, а 15% развиват неонатална хиперинсулинемична хипогликемия, отговаряща на лечение с diazoxide. Хиперинсулинемията намалява в ранна детска възраст, за да се появи отново около пубертета. Хиперинсулинемичната хипогликемия е много по-честа при пациентите с МОДИ тип 1, отколкото при тези с МОДИ тип 3.

Пациентите с МОДИ тип 3 и тип 1 първоначално могат да бъдат лекувани с диета. При прием на храна с високо съдържание на въглехидрати обаче те ще имат изразена постпрандиална хипергликемия. Гликемичният контрол прогресивно се влошава и се налага включване на лечение със сулфанилурейни медикаменти. Пациентите са много чувствителни към тази група антидиабетни медикаменти, които се оказват по-ефективни и от инсулина. Кръвната захар се контролира по-успешно при лечение със СУП, отколкото с инсулин – това е особено валидно при деца и подрастващи. Началната доза трябва да е много ниска – $\frac{1}{4}$ от стартовата доза СУП при възрастни. Така се избягват хипогликемии. Ако пациентът не получи хипогликемия (дори от ниски дози СУП при някои деца ще има хипогликемии), гликемичният контрол може да бъде нормален години наред на фона на монотерапия с гликлазид 20-40 мг дневно. Ако са налични хипогликемии въпреки плавното титриране на СУП еднократно или двукратно дневно, може да се опита препарат с удължено освобождаване или с меглитиниди само преди основните хранения. В рандомизирано клинично изпитване GLP-1 рецепторните агонисти са сравнени със СУП, като с първите се постига по-ниска кръвна захар на гладно. В табл. 1 са представени най-отличаващите белези на различните подтипове МОДИ.

Генетични синдроми, асоциирани с диабет

Моногенен диабет трябва да се подозира при всички деца с диабет, при които се откриват и аномалии в други органи освен панкреаса. Някои редки синдроми могат да се изиявят с неонатален диабет. При други се спазва определена последователност в появата на органните малформации или аномалии, като диабетът се явява в определен времеви диапазон. Някои синдроми са твърде редки, затова са създадени помощни сайтове с бази данни, където може да се провери кои са най-вероятните гени, причиняващи синдрома (www.diabetesgenes.org).

Синдромът DIDMOAD (синдром на Wolfram) включва безвкусен диабет, захарен диабет, атрофия на зрителния нерв и глухота, унаследява се автозомно-рецесивно и се изиявява с прогресивна загуба на зрение и захарен диабет преди 16-годишна възраст. Първо, на около 6 години, се появява диабетът, който няма автоимунен генезис. Лечението е с инсулин от самото начало. Следват глухота, централен безвкусен диабет, малформации в уrogenиталната система и неврологични симптоми. Често на децата се поставя погрешно диагноза захарен диабет тип 1, но когато настъпи загуба на зрението след около 4 години, се поставя вярната диагноза. Понякога слепотата се отдава погрешно на диабетна ретинопатия. Средната продължителност на живота е около 30 години, а причината за смъртта обикновено е свързана с невродегенеративни усложнения. В 90% от случаите се установява мутация в WFS1 гена.

Синдромът на диабет, съчетан с ренални кисти, е всъщност МОДИ тип 5 по старата класификация или HNF1B-MODY. При всички пациенти с този подтип моногенен диабет се откриват бъбречни кисти или бъбречна дисплазия. Генитоуринарни малформации (особено малформации на матката), хиперурикемия, подагра, промени в чернодробните маркери са също чести прояви на синдрома. Диабетът се явява на по-късен етап, в юношеска възраст или след завършване на пубертета. Бъбречните промени (кисти и дисгенезия) са най-честата и ранна изява на синдрома, на-

лични са още от детска възраст и са типични за HNF1B-MODY и без да е налице диабет. Диабетът има сложна патогенеза – от една страна, е намалена инсулиновата секреция поради хипоплазия на панкреаса, от друга страна – има инсулинова резистентност, свързана с чернодробното засягане. Отговорът към лечението със СУП е незадоволителен и рано се налага преминаване към инсулин. Фамилната анамнеза за диабет или за ренални кисти не е задължителна, защото до 2/3 от случаите се дължат на *de novo* мутации. Екзокринната панкреасна недостатъчност е много характерна – фекалната еластаза винаги е намалена при тези пациенти, а с образна диагностика се намира хипоплазия на главата или опашката на панкреаса.

Митохондриален диабет

Под 1% от случаите на диабет при деца и юноши се дължат на мутации и делеции в митохондриалната ДНК. Това е така, защото подобни мутации причиняват диабет в по-късна възраст. Диабетът по-често се развива постепенно и скрито, но може да се изяви и остро, с ДКА. Митохондриалният диабет се наблюдава по-често при възрастни, а типично за него е съчетанието от сензонеурална загуба на слуха и унаследяване по майчина линия; друго често съчетание е на диабет с офталмоплегия. Най-честата причина за митохондриален диабет, мутацията m.3243A>G, причинява също и синдрома MELAS (включващ миопатия, енцефалопатия, лактацидоза и инсулт). Пациентите с митохондриален диабет могат да се лекуват първо с диета и перорални медикаменти, но след няколко месеца или години се налага преминаване към инсулин. Метформинът трябва да се избягва, защото може да предизвика епизод на лактатна ацидоза. Пенетрантността на болестта е висока – до 70-годишна възраст над 85% от носителите на мутацията изияват митохондриален диабет. Засегнатите мъже не могат да предават болестта. Тя се предава само по майчина линия.

Други редки форми на моногенен диабет

Моногенен диабет се причинява и от мутации в гена, кодиращ панкреасната липаза.

Пациентите имат панкреасна екзокринна недостатъчност и диабет. Други автозомно-доминантни болести, при които се изявява и диабет, са муковисцидозата, наследственият панкреатит и панкреасната агенезия/ хипоплазия.

Моногенни синдроми на инсулинова резистентност

Ключовият белег на синдромите на инсулинова резистентност е умерено изразената до тежка акантозис нигриканс, свързана или с много високата концентрация на инсулин в кръвта, или с много високите инсулинови нужди, ако диабетът вече е наличен. Състоянието е на фона на едно немного високостепенно затлъстяване. Според патогенезата на инсулиновата резистентност могат да се обособят три групи заболявания: 1. първични дефекти в сигналния път на инсулина, например поради мутации в гена на инсулиновия рецептор; 2. инсулинова резистентност, вторична от промени в мастната тъкан; 3. инсулинова резистентност като част от по-сложни синдроми. При определени клинични и биохимични белези на тежка инсулинова резистентност се провежда насочено генетично изследване. Диабетът в предпубертетна възраст много рядко се дължи на генетичен дефект, причиняващ инсулинова резистентност, тъй като самият ход на тези заболявания е такъв, че диабетът се проявява в по-късна възраст. Така че много по-често диабетът в предпубертетна възраст се дължи на моногенен диабет, асоцииран с нарушена бета-клетъчна функция (по типа на МОДИ), а не на моногенен диабет, асоцииран с инсулинова резистентност. Има и полови различия – хиперандрогенизмът от яйчников произход е най-честата проява на тези синдроми в младата възраст, така че диагнозата синдром на инсулинова резистентност по-често се поставя при млади момичета, отколкото при момчета.

Изброени са по-честите синдроми и заболявания, свързани с инсулинова резистентност.

Мутации в гена за инсулиновия рецептор

Това са редки синдроми, причинявани от мутации в гена за инсулиновия рецептор.

Нивата на лептин са ниски, а на адипонектин – нормални или повишени. При физиологични условия инсулинът потиска секрецията на адипонектин. При такива дефекти инсулинът не оказва този ефект. Най-чест е синдромът на инсулинова резистентност тип А. Установява се обикновено при момичета в периода на растеж, при които се открива тежкоизразена акантоза, въпреки че те по-често нямат затлъстяване, придружена с хиперандрогенизъм (синдром на поликистозните яйчници). Синдромът на инсулинова резистентност тип А може да се унаследява по автозомно-доминантен и по автозомно-рецесивен път. Когато мутации засегнат и двата алела, се изявява много по-тежкият синдром на Donohue (познат преди под името лепрехаунизъм) и синдрома на Rabson-Mendenhall. Клиничен белег на тези синдроми е съчетанието на хипогликемии на гладно с постпрандиални хипергликемии. Пациентите имат лош контрол на диабета. Въпреки че първоначално се опитва с инсулинови очувствители, те са недостатъчно ефективни и се налага включване на инсулин в необичайно свръхвисоки дози. Дори след това контролът на диабета остава нестабилен и често се развиват диабетни усложнения.

Моногенни липодистрофии

Липодистрофията се характеризира със селективна загуба на мастна тъкан, ниски нива на адипонектин и инсулинова резистентност. Около 80% от случаите на вродена генерализирана липодистрофия (синдром на Berardinelli-Seip) се дължат на две мутации (в AGPAT2 или BSCL гена). Това е автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с почти пълна липса на подкожна и висцерална мастна тъкан. Пациентите имат чернодробна стеатоза или фиброза. Диабетът се изявява в периода на юношеството. За разлика от генерализираните форми фамилната парциална липодистрофия се разпознава едва след завършване на пубертета, като при пациентите се установява загуба на подкожна мастна тъкан от крайниците и долната част на тялото, както и прогресивно натрупване на подкожна мастна тъкан в областта на лицето и около врата. Висцералната мастна

тъкан е повишена. Лабораторните изследвания показват хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия и намален HDL холестерол; намират се признаци на хиперандрогенизъм и на псевдоакромегалия. Диабетът се из появява към края на пубертета. При 50% от случаите на парциална липодистрофия се откриват мутации в гените LMNA и PPAR γ . Известни са и два синдрома, съчетаващи липодистрофия със системни прояви: а) субкутанна липодистрофия, диабет, глухота, хипоплазия на мандибулата и хипогонадизъм при мъже (мутация в POLD1); б) SHORT синдром – нисък ръст, хипермобилност на ставите, очни промени, нарушена дентичия (мутация в PIK3R1).

В основата на лечението на липодистрофиите стои диетичният режим с ниско съдържание на мазнини и ниски калории на храната. Той може самостоятелно да доведе до драматични промени в метаболитните нарушения и пациентите да са с много подобър контрол на болестта. При парциалната липодистрофия инсулиновите чувствители

като метформин и глитазони могат да бъдат първоначално ефективни, но глитазоните могат да увеличат допълнително натрупването на мазнини в областта на лицето и врата. Пациентите с тежка вродена липодистрофия отлично се повлияват от терапия с рекомбинантен лептин, като лечението се понася добре и води до трайно подобряване на хипертриглицеридемията, гликемичния контрол и хепатомегалията. При парциалните форми лечението с лептин има скромнен ефект, като повлиява нивата на триглицеридите, но не и гликемичния контрол.

Цилиопатия-свързана инсулинова резистентност и диабет

Тук се включват синдромите на Alström и на Bardet–Biedl. Синдромът на Alström се характеризира с прогресивна загуба на зрение, сензоневрална глухота, затлъстяване и захарен диабет. Различава се от синдрома на Bardet–Biedl по липсата на полидактилия, хипогонадизъм и изоставане в умственото развитие.

М. Боянова

ХИПОФИЗНА АПОПЛЕКСИЯ

Briet C, Salenave S, Bonneville JF et al. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev*, 2015, 36 (6), 622-645.

Хипофизната апоплексия е рядък клиничен синдром. Тя е следствие от остър кръвоизлив или инфаркт в хипофизата и представлява усложнение на 2-12% от хипофизните аденоми. Най-често това са хормононесекретиращи макроаденоми. Едно от обясненията е, че те по-късно проявяват клинична симптоматика, достигайки до големи размери, преди да се изявят симптоми. Водещият и най-чест симптом при хипофизна апоплексия е внезапната поява на нетърпимо главоболие. То може да се съпътства от зрителни нарушения и пареза на очедвигателни нерви с птоза на клепача. По-рядко има и симптоми на менингеално дразнене, отпадна неврологична симптоматика или промяна в съзнанието, които могат да затруднят поставянето на вярната диагноза. В диференциалнодиагностичен план влизат инсулт и менингит. Правени са опити за идентифициране на преципитиращи фактори – артериална хипертония, прием на антикоагуланти, голяма хирургична интервенция. Диагнозата хипофизна апоплексия се потвърждава с образно изследване – компютърна томография или магнитнорезонансна томография, на което се вижда хипофизен аденом с хеморагични или некротични промени. Хипофизната апоплексия води до вторична надбъбречна недостатъчност, която, ако бъде оставена без лечение, може да доведе до смъртен изход. Прилагат се кортикостероиди парентерално във високи дози. Хипофизната апоплексия е спешно състояние в ендокринологията, но също така винаги се е считало за спешно състояние и в неврохирургията. Съвсем отскоро се появява твърдението, че при отделни, подобрени пациенти, при които няма промени в съзнанието, няма промяна в зрителната острота и промени в периметрията, може да се

опита „изчаквателно поведение“ (стратегията „wait-and-see“). Натрупали са се данни, че в тези случаи, лекувани консервативно, резултатите по отношение на очедвигателните нарушения, функцията на хипофизната жлеза и туморния растеж са не по-малко добри, сравнено с оперираните пациенти. Тези данни обаче са базирани на ретроспективни проучвания, които не са били контролирани.

КРАТКО ВЪВЕДЕНИЕ

Първите описания на хипофизна апоплексия датират от 1898 год. През 1905 год. такава е описана при млад пациент с акромегалия. Пълното клинично описание е направено през 1950 год., когато е въведен и терминът „хипофизна апоплексия“. Водещият и най-чест симптом е нетърпимо, внезапно появило се главоболие. Може да се наблюдават промяна в зрителната острота, в периметрията, птоза на клепача. Хипофизната апоплексия може да стане причина за откриване на подлежащия аденом или да настъпи във вече известен аденом, който е оставен за проследяване.

Изходът след хипофизна апоплексия може да бъде различен и е непредвидим. Клиничното състояние на пациента може рязко да се влоши, може допълнително да се развие субарахноидален кръвоизлив по съседство; може да се развие мозъчна исхемия поради вазоспазъм; възможно е и пациентът да се възстанови спонтанно, със или без последиствия, а именно – зрителни нарушения, неврологичен дефицит и хипопитуитаризъм. Хипофизната апоплексия може напълно да унищожи аденома. В други случаи остава малък остатък от аденома и той може впоследствие да нарасне отново.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Хипофизната апоплексия е рядко срещано събитие с честота 6,2/100 000 човека, или 0,17/100 000/годишно. Всеки аденом на хипофизата може да бъде усложнен с хеморагия и от 2 до 12% от пациентите с аденом на хипофизата преживяват хипофизна апоплексия. Тя става причина за установяване на аденома за първи път при трима от четирима пациенти. Важно е да се спомене, че много рядко нефункциониращ аденом, който е известен, но се проследява консервативно, става причина за хипофизна апоплексия – 0,2-0,6 случая на 100 човекогодина. Хипофизната апоплексия е най-честа във възрастта **между 50 и 60 години**, като мъжкият пол е по-често засегнат – съотношение 1,1-2,3:1. Субклиничната (асимптоматичната) хипофизна апоплексия е много по-честа – 25% от всички хипофизни аденоми имат белези на хеморагия или некроза при образни изследвания или при аутопсия.

ПРОВОКИРАЩИ И ПРЕЦИПИТИРАЩИ ФАКТОРИ

Търсенето на причина какво провокира хипофизната апоплексия е довело до идентифицирането на множество възможни фактори. Такива се намират при 10-40% от случаите, описани в литературата. Някои от тях са: ангиографски процедури, особено церебрална ангиография; колебания в кръвното налягане; големи операции, особено ортопедични; кардиохирургична интервенция и др. Хипофизната апоплексия може да се развие по време на самата операция или до 24-48 часа след нея (например след операция по повод бедрена или раменна фрактура). Кардиохирургичните интервенции са класически пример – по време на такива операции се прилагат антикоагуланти, има и флуктуации в кръвното налягане. Хипофизна апоплексия настъпва по време на операцията или след нея. Друг преципитиращ фактор може да бъде скорошна травма на главата. Динамичните функционални тестове в ендокринологията, особено комбиниращите много агенти – TRH, GnRH, GHRH, инсулин, са друга причина

за това усложнение. То настъпва само няколко минути след началото на теста. Обяснението е в дисонанса между повишените метаболитни нужди на хипофизата по време на теста и повишения кръвен поток на нивото на хипофизата. Рядко се стига до това усложнение в днешно време, защото все по-малко ендокринолози прибегват до тези функционални тестове, тъй като са установили, че те дават малко допълнителна информация и рядко променят поведението. Тук е мястото да се отбележи, че **не се препоръчва провеждането на функционални стимулационни тестове при пациенти с макроаденом на хипофизата**, особено с налична супраселарна експанзия. Изключение прави стимулацията с кортикотропен-рилизинг хормон (CRH) или инсулин-индуцираната хипогликемия, които могат да се използват за оценка на кортикалния резерв на надбъбречната жлеза. Лечението на простатния карцином с GnRH агонисти също е асоциирано със случаи на хипофизна апоплексия, като тя настъпва от няколко минути до 10 дена след инжектирането на дългодействащия препарат.

Лечението с антикоагуланти също може да провокира хипофизна апоплексия – понякога много скоро след началото на приема им или след продължително лечение. Връзката между хипофизната апоплексия и приема на антикоагуланти обаче не е доказана в проспективни проучвания и следователно не може да се даде препоръка пациентите с макроаденом на хипофизата да избягват приема на медикаменти от тази група.

Връзката между лечението с допаминови агонисти и настъпването на кръвоизлив в хипофизата не е доказана. Честотата на хипофизната апоплексия на макропролактиноми, лекувани с допаминов агонист, е 1-6% и не се различава съществено от честотата на това усложнение при нелекувани макропролактиноми. Освен това пролактиномите са по-склонни към кървене, в повечето случаи асимптомно. При около 20% от пролактиномите има данни за кръвоизлив на образните изследвания, правени преди започване на лечение с допаминов агонист.

ЧЕСТОТА НА ХИПОФИЗНАТА АПОПЛЕКСИЯ СПОРЕД ВИДА НА АДЕНОМА

Хипофизната апоплексия най-често се развива при **нефункционални аденоми**, предимно **макроаденоми**. Тези аденоми по правило се откриват късно. За разлика от хормонопродуциращите, те не дават специфична клинична симптоматика, докато не достигнат големи размери. По-рядко апоплексия се наблюдава в пролактиномите и в аденомите, секретирани растежен хормон. Клинично „тихите“ АКТХ-продуциращи аденоми по правило са подложени по-често на процеси на некроза, хеморагия и кистозна трансформация. Такива изменения се намират при 30-60% от тихите АКТХ-продуциращи аденоми или около два пъти по-често, сравнено с пролактиномите. Подобни трансформации в аденома могат да се установят с МРТ. При тези пациенти може да има повтарящи се епизоди на апоплексия, които да доведат до рязко, временно покачване на АКТХ и кортизоловата продукция, причиняващи хипертония, хипергликемия, хипокалиемия и оток.

В много случаи не може да се определи каква е била хормоналната продукция на аденома преди апоплексията, освен ако тя не е клинично очевидна. При хистологичната обработка на материала се намират обширни зони на некроза, без да е възможно да се оценят клетките на аденома.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Хипофизната апоплексия по-често настъпва при пациенти с макроаденоми. Това се обяснява с промененото кръвоснабдяване. Нормалното кръвоснабдяване на хипофизата е структурирано така, че се осигурява богата мрежа от кръвоносни съдове. Капилярна мрежа, наречена портална система, идва от хипоталамуса чрез дългите портални вени. Има и директно кръвоснабдяване от горната хипофизна артерия, която се спуска по протежението на дръжката на хипофизата до предната хипофиза и от долната хипофизна артерия, която достига задната част на хипофизата. И двете произлизат от клонове на вътрешната каротидна артерия и са свърза-

ни посредством анастомози. Венозната кръв се оттича през хипофизните вени към венозните синуси, а оттам – към югуларните вени.

Когато в хипофизата има аденом, кръвоснабдяването се променя. Аденомът е кръвоснабден от единствена артерия, а не от богатата портална система. На образните изследвания с и.в. контрастиране ясно се вижда по-оскъдният кръвоток към аденома, сравнено с богатата васкуларизация на една нормална хипофизна жлеза. Хипофизните тумори имат и оскъдна собствена ангиогенеза. Специално в пролактиномите се описват освен типичните фенестрирани ендотелни клетки, видими и в една нормална предна хипофиза, също и артерии с по-дебели стени с няколко слоя гладки мускулни клетки, както и терминални артериоли, които не са типични за предната хипофиза.

Една от причините, изтъквани като обяснение на хипофизната апоплексия, е, че макроаденомите нарастват по-бързо от снабдяващите ги с кръв артерии и имат високи енергийни нужди, несъответни на слабото им кръвоснабдяване. Друго обяснение е, че растейки, аденомите притискат инфундибулума или горната хипофизна артерия към диафрагма селе с последваща исхемия. Всички големи сърдечни, съдови и ортопедични операции, по време на които кръвното налягане флукутира, могат да станат преципитиращи фактори за хипофизна апоплексия. Динамичните функционални тестове за установяване на хипофизния резерв, както и стимулационният тест с хипогликемия, могат да преципитират също кръвоизлив в хипофизата. Обяснението е високи моментни метаболитни нужди и несъответен кръвоток.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Тя зависи от големината на кръвоизлива, некрозата и отока. **Главоболието** е най-характерният и чест симптом. Има го при 80% от случаите на хипофизна апоплексия. Това е и първият симптом. Започва остро и е нетърпимо – идва като „гръм от ясно небе“. Обяснява се с разтягане на дурата или с екстравазация на кръв и некротичен материал към субарахноидалното пространство. **Явяват се симптоми на менингеално дразнене.**

Болката е предимно ретроорбитална, но може да бъде и повече челно или да се разпростира дифузно в цялата глава. Придружена е от **гадене и повръщане**. Налага се диференциална диагноза с мигренозен пристъп и с менингит. Главоболието по-рядко се появява подостро, последвано от бавно развитие и на останалата симптоматика.

Зрителните нарушения са чести – срещат се при повече от 50% от случаите. Рязкото увеличаване на туморната маса от хеморагията води до притискане на околните структури – оптичната хиазма и оптичните нерви. Очната периметрия разкрива **битемпорална хемианопсия**. Зрителната острота може да се влоши и да настъпи слепота, но това усложнение е рядко. **Пареза на очедвигателните нерви** (III, IV и VI) се наблюдава при около 50% от пациентите. В половината от случаите е засегнат III ч.м.н., което клинично се изразява с птоза на клепача, затруднено движение на очния булб в аддукция и мидриаза. Парезата на очедвигателните нерви, на първо място, се обяснява с тяхната изключителна чувствителност към промени във вътречерепното налягане. Понякога има и друга причина – сформирани хематом, който притиска нерва или разпростиране на туморната маса към интракавернозното пространство.

Други неврологични прояви при кръвоизлив в хипофизата включват симптоми на менингеално дразнене като фотофобия (40%), гадене, повръщане (57%), менингизъм (25%), фебрилитет (16%). Понякога първо се поставя диагноза менингит. Изследването на цереброспинална течност не помага, защото и при хипофизна апоплексия може да има лимфоцитоза. Пациентът може да изпадне в ступор или кома. В тези случаи има и субарахноидален кръвоизлив. Може да се притисне каротидната артерия или да настъпи вазоспазъм, предизвикващ мозъчна исхемия и прояви на огнищен неврологичен дефицит като хемипареза, дисфазия или пирамиден синдром. Тук в диференциалната диагноза влиза мозъчен инсулт. Много по-рядко клиничната картина при хипофизна апоплексия включва аносмия, епистаксис, риноликворея и фациална болка.

Остроразвиващата се надбъбречна недостатъчност може да доведе до колабиране на пациента и промени във виталните показатели. Тогава диагнозата може да се сбърка с миокарден инфаркт.

Съществува и оценъчна скала, разработена във Великобритания, в която се измерват степени на съзнанието, зрителни нарушения и смущения в периметрията, с цел по-опростено класифициране на апоплексията на базата на клинични признаци. Това може да предопредели и поведението – нужда от спешна неврохирургична операция или изчаквателно поведение.

ЕНДОКРИННА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХИПОФИЗНА АПОПЛЕКСИЯ

В момента на хеморагията може остро да настъпи дефицит на няколко хормона. Ако се снесе подробна анамнеза, често се установява, че хормонален дефицит е имало и преди това – трябва да се разпита в насока еректилна дисфункция, менструални нарушения, галакторея, умора. Дефицитът на преднохипофизни хормони се развива поради притискане на нормалните преднохипофизни клетки от нарастващия аденом. Развива се частичен или пълен хипопитуитаризъм. В момента на апоплексията може да се развие остра надбъбречна недостатъчност – поради деструкция на предната хипофиза или поради повишено интраселарно налягане, особено върху дръжката на хипофизата, при което се прекъсва отделянето на хипоталамични рилизинг хормони и на хормони на задната хипофиза. Тъй като хипофизната апоплексия се среща рядко, в литературата има само серии от клинични случаи. Автори описват, че към момента на апоплексията някакъв дефицит на хормони ще се намира при около 70% от пациентите, дефицит на гонадотропни хормони – при 40-75%, дефицит на тиреотропен хормон – при 30-70%, надбъбречна недостатъчност – при средно 50-80%, но данните са разнопосочни и извлечени от клинични серии с по 40-50 пациенти. Почти всички пациенти имат дефицит на растежен хормон, но измерването му не е част от изследванията, назначавани в острия момент.

Типично за хипофизната апоплексия е измърването на **нисък пролактин** (10-40%).

Недостигът на адренокортикотропен хормон (АКТХ) е най-честият дефицит при хипофизна апоплексия (50-80%). **Острата надбъбречна недостатъчност е ендокринна спешност**, водеща до промени във виталните показатели, ако не бъде разпозната. Типична е **хипонатриемията**. Тъй като вторичната надбъбречна недостатъчност е много честа при тези пациенти, парентерално веднага се започва прилагане на кортикостероиди. При възможност първо се взема кръв за плазмен кортизол и АКТХ и без да се изчака резултатът, се започва заместително лечение с КС. **Хипотонията**, която се развива, се дължи на това, че съдовете стават нечувствителни на ендогенни и екзогенни катехоламини в отсъствието на кортизол. Хипонатриемията също е индиректен белег за недостиг на кортизол и може да се установи още в спешното звено. Хипотонията и хипонатриемията не се дължат на недостиг на минералкортикоиди – такъв няма. Той е характерен за първичната надбъбречна недостатъчност (адисонова болест). Хипонатриемията в случая е директно свързана с хипокортицизма и със синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ). Двете причини за хипонатриемия могат да се диференцират по нивото на **серумните бикарбонати**, които са ниски при дефицит на АКТХ.

Хипонатриемията може да се дължи и на **вторичен хипотиреоидизъм**. И накрая, самото гадене и повръщане, както и хипогликемията, свързана с дефицита на кортизол и на растежен хормон/IGF-1, са преки (неосмислени) стимули за синтез и отделяне на АДХ. Така се развива и СНСАДХ.

В оптималния случай, кръв за АКТХ и плазмен кортизол се взема още в спешното звено, преди прилагането на хидрокортизон. Нормалният отговор на надбъбречната жлеза при стрес при всякакво остро състояние е с повишаване на кортизоловата продукция. При критично болни пациенти със сепсис например, плазменият кортизол е повишен поне двукратно през първите дни от приема

им в болница (463 nmol/L, срещу 245 nmol/L в контролната група), след което спада постепенно. В друго проучване се установява, че на втория ден след прием в интензивно отделение, плазменият кортизол достига своя „пик“ от 540 nmol/L, след което се задържа висок поне 7 дена. Тези нива на кортизола обаче частично се дължат на неговото по-слабо разграждане и оттам – задържане в циркулацията, защото производството на кортизол е само умерено повишено. Съществуват **различни норми за плазмен кортизол при спешно болни пациенти** – приблизително 414 nmol/L е зададеният праг, под който се приема, че може да има съпътстваща надбъбречна недостатъчност. В огромната си част, пациентите с хипофизна апоплексия ще имат много по-ниски нива на кортизола от гореспоменатите и диагнозата ще е очевидна.

ДЕФИЦИТ НА ДРУГИ ХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ

В острия момент най-важна е оценката на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. При около 30-70% от пациентите ще имат и дефицит на тиреотропен хормон, а при 40-75% – дефицит на гонадотропни хормони. Заместително лечение с левотироксин и с полови хормони се започва след като е преминал острият момент и след като е започнато заместително лечение с кортикостероиди.

При изявата на апоплексията рядко е наличен **безвкусен диабет** – при под 5% от случаите. Той може да бъде „маскиран“ от вторичната надбъбречна недостатъчност или вторичния хипотиреоидизъм и симптоматиката от полидипсия и полиурия да се изяви след стартиране на заместителното лечение (с кортикостероиди или с левотироксин). Много по-честа е изявата на безвкусен диабет след като пациентът бъде опериран, в които случаи той може да е както преходен, така и траен.

СВРЪХСЕКРЕЦИЯ НА ХИПОФИЗНИ ХОРМОНИ

Хипофизната апоплексия може да усложни и хормоносекретиращи аденоми. Най-

често това са пролактиноми. Както вече беше описано, в тях има по-богата съдова мрежа, предопределяща склонността им към кръвоизливи. По-рядко (при 3-10% от случаите) макроаденоми, секретират растещ хормон или АКТХ, също могат да бъдат усложнени с апоплексия. В някои случаи събитието води до излекуване на аденома и до нормализиране на хормоналната свръхпродукция (например „спонтанно“ излекуване на акромегалия).

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Най-често се налага да се разграничат хипофизна апоплексия от субарахноидален кръвоизлив и от бактериален менингит. Диагнозите тромбоза на синус кавернозус и инсулт също трябва да се отхвърлят. Лумбалната пункция не помага особено, тъй като и при хипофизна апоплексия в ликвора се открива висок брой на еритроцитите, ксантохромия и плейоцитоза. Микробиологичното изследване на ликвора ще отхвърли бактериален менингит. При съмнение за такъв то е задължително. Най-лесният начин за поставяне на вярната диагноза е, като се направи магнитнорезонансна или компютърна томография. Дори да не се вижда ясно има ли некроза или хеморагия в областта на хипофизата, самият факт, че се установява аденом, в комбинация с клиничната картина, ще наклони везните в правилна диагностична посока.

Образното изследване при хипофизна апоплексия може да показва различни находки – то отразява подлежащия процес, а той може да е обикновен инфаркт без хеморагичен компонент; хеморагичен инфаркт; смесен хеморагичен инфаркт със сформирани и на тромб; само тромб. В спешното звено се провежда най-често **КТ**. Той е лесно достъпен и много информативен метод и е задължително образно изследване при пациент, отишъл в неотложното звено с внезапно настъпило нетърпимо главоболие. Първо, с него може да се отхвърли веднага субарахноидален кръвоизлив. Второ, при 80% от случаите на хипофизна апоплексия установява аденома, а хеморагични компоненти в

аденома открива в 20-30% от случаите. Обаче, ако са минали няколко дена, плътността на кръвта намалява и тя по-трудно се отличава на компютърна томография. Тогава помага прилагането на контраст – в аденома се вижда нехомогенно или окръглено усилване.

Магнитнорезонансната томография е много по-чувствителен метод и е **средство на избор** при съмнение за хипофизна апоплексия. Методът е достатъчно чувствителен, дори няколко дена след началото на симптоматиката, и може да установи скорошно кръвене. На T1 образите (лонгитудинално релаксационно време) водата (церебрална спинална течност) е черна, а сивото мозъчно вещество изглежда по-тъмно от бялото; на T2 образите (трансверзално релаксационно време) водата е хиперинтензна, а бялото мозъчно вещество е по-тъмно от сивото. На МРТ могат ясно да се видят хеморагия и некротични лезии, да се открие връзката между тумора и оптичната хиазма, кавернозния синус и хипоталамуса. Конвенционалните последователности на МРТ не могат да открият инфаркт, преди да са изминали 6 часа, а малките инфаркти може да не станат видими на КТ в продължение на дни. С **дифузионно претеглени изображения** посредством МТР може да се докаже апоплексията **в момента на нейното случване**.

Ако е избран консервативен подход вместо оперативно лечение, след няколко седмици може да се види как селарната маса се свива при проследяване с МРТ.

ПРОТИЧАНЕ, ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПОФИЗНАТА АПОПЛЕКСИЯ

Протичането и прогнозата на хипофизната апоплексия са твърде разнообразни. Ако има само малък инфаркт, симптомите са леки и се проявяват бавно. При хеморагичен инфаркт или хеморагия клиничната картина е богата, а протичането – по-затегнато. При клинично леките форми главоболието, зрителните нарушения и хипопитуитаризмът се развиват бавно и постепенно, като хипопитуитаризмът може да е наличен и отпреди това. Клиничната картина се разгръща бавно в порядъка на дни до седмици. В най-тежките случаи може да настъпи слепота, кома,

смущение в хемодинамиката и смъртен изход. В тези случаи се налага спешна декомпресия от неврохирург. Лечението с кортикостероиди парентерално е задължително, независимо дали пациентът ще бъде опериран или е оставен под наблюдение.

Възстановяването на зрението, на офталмоплегията, на неврологичния дефицит и на хипопитуитаризма също не могат да бъдат предсказани. Промените в съзнанието се преодоляват след спешната неврохирургична интервенция (декомпресия), промяната в периметрията и зрителната острота се нормализират или подобряват след операцията, особено ако са били нормални преди това. При пациенти, които отдавна имат нарушено зрение, възстановяването вероятно няма да е пълно. При вече настъпила атрофия на зрителния нерв има трайни поражения за зрението. Офталмоплегията в повечето случаи се нормализира, но това отнема няколко седмици. **Ендокринната функция почти винаги остава поне леко променена.**

Целите на лечението са да се облекчи симптоматиката, да се намали компресията върху важни мозъчни структури, да се премахне натискът върху оптичната хиазма. Хирургичната декомпресия е най-бързият начин за постигането на тези цели. Всички пациенти, при които клиничната картина протича остро, с богата неврологична и зрителна симптоматика, е редно да бъдат оперирани. В миналото всеки случай на хипофизна апоплексия се е смятал за неврохирургична спешност. Днес не е така. Пациенти с много лека симптоматика могат да бъдат проследени. Кортикостероиди се прилагат обаче във всички случаи. Причината да се появи тази тенденция за разграничаване на пациентите на по-леки и по-тежки случаи от клинична гледна точка е, че неврохирургичната операция не е лишена от своите рискове – постоперативната ликворинорея, постоперативният безвкусен диабет и повишената вероятност за траен пълнен панхипопитуитаризъм след такава интервенция не са за пренебрегване. В опитни ръце, т.е. в неврохирургични центрове с голям пациентопоток, тези усложнения са рядкост. От друга страна, при леки форми на хипофизна апоплексия,

пациентът може да се възстанови напълно по отношение както на функцията на ендокринните жлези, така и по отношение на зрителните нарушения. Лечението е само с венозни кортикостероиди.

ЛЕЧЕНИЕ С КОРТИКОСТЕРОИДИ

При повечето пациенти с хипофизна апоплексия има остра вторична надбъбречна недостатъчност. Веднага се започва лечение с hydrocortisone 50 mg на всеки 6 h или болусно 100-200 mg, последвани от 50-100 mg на всеки 6 h i.v. (или i.m.). При пациенти в шок се прилага и 5% декстроза във физиологичен разтвор, за да се предотврати хипогликемия.

Хирургичният достъп обикновено е трансфеноидален. Хипопитуитаризъм се развива често. Има проучване, сравнило пациенти с аденом на хипофизата без апоплексия и такива с апоплексия. След операцията, тези с апоплексия развиват хипопитуитаризъм в много по-висок процент – изходно преди операцията 45% имали хипопитуитаризъм, след операцията процентът се е повишил на 71%; при пациентите с аденом без апоплексия, процентът на хипопитуитаризъм се задържал сходен – от 48% изходно на 55% след операцията. Най-вероятно тези разлики обаче не се дължат на неврохирургичната намеса, а на увредата на нормалните клетки на хипофизата от самата апоплексия. **Така, можем да очакваме, че при висок процент от оперираните пациенти с хипофизна апоплексия ще настъпи траен хипопитуитаризъм.**

КОНСЕРВАТИВЕН СПРЯМО ОПЕРАТИВЕН ПОДХОД – НАСТОЯЩ ДЕБАТ

В малки серии от пациенти се сравнява консервативното лечение само с кортикостероиди срещу оперативния подход. При 6 от 7 пациенти зрителните нарушения са подобрили с консервативно лечение. В двете сравнявани групи – на наблюдавани и на оперирани пациенти, честотата на хипопитуитаризма след лечението бил сходен. Няколко ретроспективни проучвания са сравнявали изхода от оперативното спрямо консерва-

тивното лечение. **Парезата на очедвигателния нерв** е излекувана напълно при 75-100% от консервативно лекуваните пациенти спрямо 31-57% от консервативно лекуваните. В общия случай очната пареза се подобрява, независимо от избрания подход и прогнозата относно напълното ѝ излекуване е добра, но отнема няколко седмици. По отношение на дефектите в периметрията, прогнозата не е толкова добра. След оперативно лечение дефектите в зрителното поле изчезват само при 30-60% от случаите, а подобрение се отбелязва при други 50%. Ако зрението е било засегнато изходно, след хипофизната апоплексия прогнозата е по-лоша, независимо от предприетия подход на лечение. В проучвания, сравняващи консервативния с оперативния подход, зрителната острота се нормализира с консервативно лечение при 60-100% от случаите и се подобрява при 25%, а периметрията се нормализира при 50-100% от случаите и се подобрява при 25%. **Трябва да се подчертае обаче, че голяма част от пациентите, включени в тези проучвания, са имали по-леки зрителни нарушения, за да бъдат лекувани консервативно. И обратното – при по-тежки очни нарушения пациентите по правило се оперират.** Следователно може да се оспори, че консервативното лечение дава по-добри резултати; всъщност пациентите са имали изходно далеч по-леки нарушения. Също така, в нашето съвремие, с високата разделителна способност на МРТ, се долавят изменения в хипофизата, които може да са много по-леки и съпроводени с много дискретна симптоматика или да протичат напълно асимптомно. Освен това **избирането на консервативния подход би следвало да се прави само ако е възможно пациентът да бъде хоспитализиран и наблюдаван**, защото състоянието му може да се влоши рязко и да няма достатъчно време да бъде транспортиран.

ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕНДОКРИННАТА ФУНКЦИЯ

При 50% от пациентите функцията на хипофизата се възстановява частично. При не повече от 20% се наблюдава пълно възстановяване. Прогнозата по отношение на нор-

мализиране на функцията на хипофизата по всички хормонални оси е лоша. Най-често се налага провеждане на някакво хормонозаместително лечение до живот. Според публикации през последните години изходът по отношение на функцията на хипофизата след консервативно спрямо оперативно лечение е сходен.

Всички пациенти трябва да бъдат проследени няколко месеца след операцията с цел оценка на функцията на хипофизата, наличието на остатък от аденома и евентуална хормонална свръхпродукция от него.

КАКВО СЕ СЛУЧВА СЪС САМИЯ ТУМОР?

Смята се, че едно от предимствата на неврохирургичната интервенция е, че се премахва и самият аденом. Проучвания обаче анализират дали той не може да се „самоизлекува“ и без операция. Не са много проучванията, които оценяват какъв е процентът на туморния остатък със и без операция. Рецидив на тумора се намира при 11,1% средно 6,6 години след оперативно лечение по повод хипофизна апоплексия. Не са достатъчно данните, за да се заключи дали туморният растеж се възобновява по-често след операция или след консервативно лечение – някои публикации изтъкват предимство на консервативния подход.

Независимо кой подход бъде избран обаче, тези пациенти трябва да бъдат проследявани дълго, тъй като аденомът може да се появи или да увеличи размерите си отново.

И накрая, препоръките за подхода при пациенти с хипофизна апоплексия, разработени във Великобритания, посочват, че всички пациенти със значителна неврологична и очна симптоматика или промяна в съзнанието следва да се оперират. В препоръките се дават съвети и кога да бъде операцията. Оперативното лечение е с най-добър краен резултат, ако се предприеме до 1 седмица след началото на симптоматиката. Това се отнася основно до зрителните нарушения. Ако се изчаква прекалено дълго, пълно възстановяване на зрението е малко вероятно.

М. Боянова

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заключение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заключение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации** от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на **електронни публикации**, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al."). *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на организационния секретар.