



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

М. Боянов. Функционални изследвания на надбъбреците и ендокринния панкреас

Болести на надбъбреците	3
Принципи на хормоналните изследвания на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос.....	5
Хиперкортицизъм. Синдром и болест на Кушинг	7
Хипокортицизъм (надбъбречна недостатъчност).....	17
Изследване на минералкортикоидната секреция. Първичен хипералдостеронизъм	21
Заболявания на надбъбречната медула. Феохромоцитом	30
Хормонални изследвания при надбъбречен инциденталом	35
Болести на ендокринния панкреас (бета-клетки). Диагностика на нарушенията във въглехидратния толеранс	36
Захарен диабет	36
Поставяне на диагноза захарен диабет	36
Оценка на глюкозния толеранс и риска от диабет тип 2.....	37
Допълнителни тестове при диагностициране на захарен диабет ...	41
Изследвания при хипогликемии и хиперинсулинемия	46
Хипогликемии при недиабетици. Изследвания за инсулином.....	47
Препоръчвана литература.....	50
Съкращения	52
Фактори за превръщане на мерните единици при някои хормонални изследвания	52

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2017

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник *д-р М. Боянова*

Стилова редакция и корекция *И. Митева, В. Цъклева*

Страниране *О. Маркова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

☎ 02 952 23 93, e-mail: miravankova@abv.bg

Реклама *В. Герчева* ☎ 0888 282 422; e-mail: vania_gercheva@abv.bg

ФУНКЦИОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА НАДБЪБРЕЦИТЕ И ЕНДОКРИННИЯ ПАНКРЕАС

М. Боянов

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

БОЛЕСТИ НА НАДБЪБРЕЦИТЕ

Общи данни

Регулацията на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос е показана на фиг. 1.

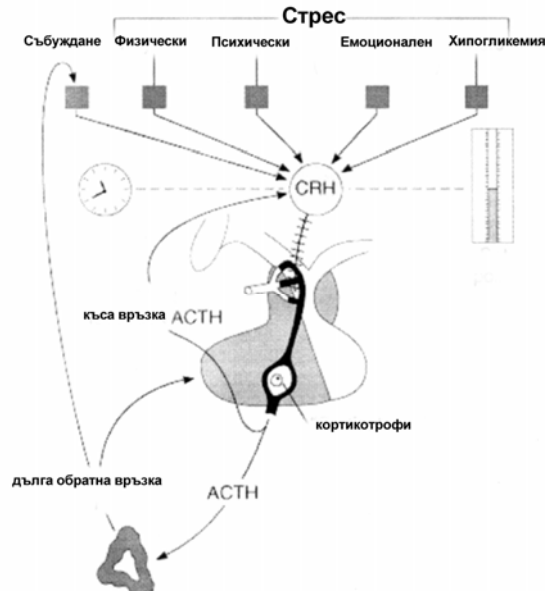
Обратната връзка – надбъбрек – горни етажи, се осъществява основно от плазмения кортизол. Надбъбречните минералкортикоиди или андрогени не участват в нея. Ето защо при нарушен синтез на кортизола се повишават АКТХ и съответно – нивата на другите надбъбречнокорови хормони.

Надбъбречнокоровите хормони се синтезират от холестерол. Схемата на синтеза на надбъбречните хормони е показана на фиг. 2. В отделните части на адреналната кора преобладава действието на определени ензими, което насочва синтеза в желаната посока.

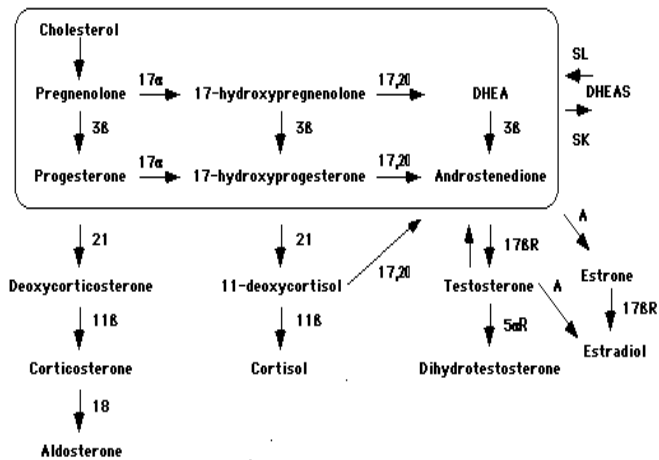
При патология на надбъбречно-коровата секреция промените в общите лабораторни параметри са неспецифични и късни:

– при хиперкортицизъм: *предиабет* (нарушен толеранс или гликемия на гладно); *левкоцитоза* с релативна лимфопения или *хипокалиемия* (основно при секреция и на минералкортикоиди);

– при хипокортицизъм: *хипонатриемия*, *хиперкалиемия*, *метаболитна алкалоза*, *хипогликемия*.



Фиг. 1. Регулация на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос



Фиг. 2. Синтез на надбъбречнокорвите хормони

17α = 17α -хидроксилаза; $17,20$ = $17,20$ лиаза; 3β = 3β -хидроксистероид дехидрогеназа; 21 = 21 -хидроксилаза; 11β = 11β -хидроксилаза

Принципи на хормоналните изследвания на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос

Измерването на **базалните нива на АКТХ и кортизола** обикновено не е достатъчно за сигурно поставяне или изключване на болестно състояние на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос. То обаче дава диагностична насока за по-нататъшно изясняване.

И двата хормона имат денонощен ритъм с най-високи нива сутрин около 8.00 ч и най-ниски (надир) – около 22-23.00 ч. Изследването сутрин се извършва в легнало положение, на гладно, без прием на медикаменти. Вечерната венепункция се осъществява 15-20 мин преди заспиване. Върху този ритъм се наслаждава ефектът на пулсативната секреция – средно 8-10 пулса дневно. Фалшиво високи стойности на плазмения кортизол (транскортин) се причиняват от естрогени, митотан, а фалшиво ниски – от Carbamazepine, Fenofibrate (екскреция). Интерференция се получава от някои синтетични глюкокортикоиди.

Възможно е изчисляване на свободен кортизол по формули, ако е измерен кортизол-свързващият глобулин (транскортинът), но това практически е много трудно.

Ето защо в редица лаборатории вместо серумен (плазмен) кортизол се предпочита изследване на **слюнчен кортизол**. Събират се поне 5 проби в специални саливетки, след което се приготвя проба след смесването им. Предимството на този метод е липсата на интерференция с нивата на кортизол-свързващия глобулин и по-голяма стабилност на пробите, но пък тестът се влияе от състоянието на слюнчените жлези и устната кухина. Потвърждаващата стойност за хиперкортицизъм е около 14 pmol/l, докато при здрави е < 4 pmol/l. Чувствителността и специфичността на това изследване са 92% и 96% респективно.

За оценка на денонощната кортизолова секреция се измерва **свободен кортизол в 24-часова урина**. Урината се съхранява в хладилник, евентуално с добавка на борова киселина или 6%-на солна киселина (HCl). Препоръчителни лабораторни методи за измерване на уринен кортизол са имунометричните, високопроизводителна течна хроматография или тандем мас-спектрометрия. **Специфичността на това изследване е около 60%, а чувствителността за откриване на хиперкортицизъм е около**

95%. Поради вариациите в уринната екскреция (особено при циклически Кушинг) се препоръчва поне двукратно измерване. **Неколкократно измерени нормални нива на свободен кортизол в 24-часова урина** изключват хиперкортицизъм. 10% от здравите лица могат да имат горно-гранични стойности. Диагнозата хиперкортицизъм е сигурна, когато кортизолурията надхвърли 3 пъти горната референтна граница. Долната граница на 24-часовата кортизолурия варира, поради което тя не може да бъде ползвана за поставяне на диагноза надбъбречна недостатъчност. Интерпретацията на кортизолурията може да се опорочи при неправилно събиране или съхранение на пробите, периодичен хиперкортицизъм или състояния на псевдо-Кушинг. Намалението на креатининовия клирънс под 60 ml/min обуславя фалшиво ниски стойности.

Важно е да се знае, че **АКТХ се измерва в плазма** и подлежи на много бърза протеолиза при нормална температура, поради което кръвта незабавно следва да се постави върху лед и да се центрофугира при възможност в хладилна центрофуга. Нива на серумния АКТХ > 100 pg/ml при съответната клинична картина (астения, хипотония, меланодермия, хиперкалиемия) насочват към първична надбъбречна недостатъчност (адисонова болест), докато нива > 500 pg/ml я доказват. Ниските нива на АКТХ нямат достатъчна диагностична стойност, освен ако не са недоловими (при надбъбречен аденом, секретиращ глюкокортикоиди). За диференциране на АКТХ-зависим от АКТХ-независим Кушинг се приема стойност от 2,4 pmol/l (стойности под нея насочват към АКТХ-независим, а над нея – към АКТХ-зависим процес). При стойности между 2 и 3 pmol/l се повтаря изследването или се прави тест с КРХ.

Възможно е да се измерват *титри на надбъбречни автоантитела*. Засага диагностичната им стойност извън случаите на доказана адисонова болест остава неясна.

Същинският диагностичен процес включва няколко основни стъпки:

1. Изследване на АКТХ, плазмен и уринен кортизол при базални условия.

2. **Динамични тестове:**

- a) *при хиперкортицизъм – потискане с дексаметазон,*

б) при хипокортицизъм – стимулация със синтетичен АКТХ (синактен) – на надбъбреците, или с кортикотропнорилизинг хормон (CRH), АДХ или инсулинова хипогликемия – на хипофизната секреция.

Тези тестове са описани подробно по-долу в зависимост от подозираната патология: хипер- и хипокортицизъм.

Хиперкортицизъм. Синдром и болест на Кушинг

Резюме. При съмнение за хиперкортицизъм скрининговите тестове са три: нощен дексаметазонов тест, изследване на 24-часова кортизолурия и вечерен слюнчен (или плазмен кортизол). На втори етап при патологичен резултат от два скринингови теста се изследва серумно ниво на АКТХ – за разграничаване на АКТХ-зависимите (хипофизна или ектопична секреция на АКТХ) от АКТХ-независимите форми (надбъбречна генеза). На трети етап се провежда локализационна диагностика (МРТ хипофизна област и/или КТ на надбъбреци, селективни катетеризации) – виж алгоритми за диагностика.

Понятието синдром на Кушинг обхваща всички случаи на хиперкортизолизъм, включително и медикаментозно обусловените. Под болест на Кушинг се разбира централно обусловената хипоталамо-хипофизна форма на заболяването с наличие на хипофизен аденом. Най-често срещаната форма при възрастните е болестта на Кушинг – 70-80% от случаите. В 10-20% от случаите се открива автономен тумор на надбъбрека (аденоми и рядко карциноми). В до 10% от случаите е налице ектопична секреция на АСТН. Доста рядко се среща двустранната нодуларна хиперплазия на надбъбреците, която е причина за независима от АСТН продукция на кортизол. При нея надбъбречната секреция се стимулира от стомашния инхибиращ полипептид, GIP (gastric inhibitory polypeptide), който се отделя при всяко хранене. При децата хиперкортизолизъмът се дължи най-често на надбъбречен карцином (над 50% от случаите).

При изследването в насока хиперкортицизъм се поставят последователно два основни въпроса:

1) дали пациентът има хормонални данни за синдром на Кушинг

2) каква е причината за възникване на хиперкортицизма.

Скрининг за хиперкортицизъм следва да се проведе при всички лица с подозрителна клинична картина, с установен надбъбречен инциденталом, млади хора с остеопороза или резистентна хипертония, деца с изоставане в растежа.

Първоначалният скрининг за синдром на Кушинг предполага провеждането на един от следните тестове, съобразно възможностите при конкретния пациент:

1) *свободен уринен кортизол* в 24-часова диуреза (най-малко две измервания; събира се в съд евентуално с 25 ml оцетна киселина);

2) *слюнчен кортизол в полунощ* (най-малко две измервания) или като резервна възможност – плазмен кортизол в 22-23 часа;

3а) *експресен блокаж с 1 mg Дексаметазон* (прием на 1 mg в 24 ч с отчитане на плазмен кортизол на другата сутрин в 8.00 ч);

или 3б) *малък блокаж с Дексаметазон* (2 mg/d за 48 часа).

Следва да се има предвид, че при прием на глюкокортикоиди като дехидрокортизон или преднизолон е възможна интерференция с изследването на плазмен или уринен кортизол (тази ситуация трябва да бъде предварително изключена в анамнезата!). Прекалено голямата диуреза може да повиши кортизолурията – фалшивоположителен резултат. Обратно, ниската гломерулна филтрация < 60 ml/min, може да доведе до фалшивоотрицателен резултат – препоръчва се и определяне на уринния креатинин за оценка на бъбречната функция и съотношението уринен кортизол/креатинин. Изследването на слюнчения кортизол се извършва в специални саливети или с помощта на памучни тампони.

Таблица 1 показва големината на грешката при скрининговите тестове. Вижда се, че 24-часовата кортизолурия е най-ниско чувствителният тест.

Ако и трите теста дадат отрицателен (нормален) резултат, диагнозата хиперкортицизъм се отхвърля категорично. При наличие на 1 положителен тест, тя е възможна по принцип, но малко вероятна. При наличие на два положителни теста диагнозата е вероятна, а при патологичен отговор и на трите теста – тя е сигурна. Най-ниска за откриване на хиперкортицизъм е чувствителността на 24-часовата кортизолурия. Най-чувствителен е декса-

метазоновият блокаж, но изследването на нощен слюнчен кортизол не му отстъпва значително по стойност.

Таблица 1. Фалшиви резултати и чувствителност на скрининговите тестове за хиперкортицизъм

Тест	Фалшивопозитивен	Фалшиво-отрицателен	Чувствителност
24-часов свободен кортизол в урина	1%	5-10%	95%
Нощен супресионен тест с 1 mg дексаметазон	2% при нормални 13% при затлъстяване, 23% при хоспитализация	2%	
Кортизол в полунощ	?	0	100%
Ниско дозиран дексаметазонов супресионен тест	< 2%	2%	98%

В редица случаи, когато не е налице възможност за изследване на слюнчен кортизол, все още се практикува изследване на плазмени нива. Те обаче се влияят от нивата на кортизол-свързващия белтък и други фактори, и не са толкова надеждни. В случая се търси нормалният спад на кортизолемията в края на денонощието – *нива под 150-200 nmol/l правят хиперкортицизма много малко вероятен, а под 50 nmol/l го изключват категорично*. Това изследване има над 90% чувствителност и почти 100% специфичност. Понякога хиперкортицизмът се манифестира само като *изравняване на дневните плазмени кортизолови нива* (липса на физиологичния следобеден и нощен спад) с последващо повишение на общата дневна секреция. В отделни случаи като скрининг за изключване на хиперкортицизъм би могъл да се ползва сутрешният плазмен кортизол – нива под 250-300 nmol/l правят хиперкортицизма малко вероятен.

Нормалният резултат от скрининговото изследване *изключва ендогенен хиперкортицизъм, като се препоръчва преоценка на състоянието след шест месеца, само ако се установи прогресия* на симптоматиката или възникнат нови клинични оплаквания.

Когато *результатите от две скринингови изследвания са нормални, не се препоръчва допълнително уточняване на състоянието. Допълнителни изследвания* могат да се направят и при болни с противоречиви резултати, както и при такива, за които се подозира цикличен синдром на Кушинг (фиг. 3).

Особено внимание се налага в някои клинични ситуации:

- при бременни се определя кортизолурия, дексаметазонови тестове не се препоръчват;
- при пациенти с епилепсия дексаметазонови тестове не се препоръчват;
- при намалена гломерулна филтрация $< 60 \text{ ml/min}$ се препоръчват дексаметазонови тестове, а не изследване на кортизолурия;
- при съмнение за цикличен Кушинг се определя кортизолурия, дексаметазоновите тестове не са достатъчно надеждни.

След като се докаже ендегенен хиперкортицизъм следва да се установи неговата причина.

Основният диагностичен тест на втория етап е измерването на АКТХ. Неопределимите или ниски сутрешни нива на АКТХ предполагат *автономна секреция* на кортизол от надбъбречните жлези (АКТХ-независим хиперкортицизъм), докато неадекватно нормалните или повишени нива насочват към *АКТХ-зависима форма* на синдрома. В някои центрове се предпочита измерване на АКТХ в полунощ, с оглед на циркадния ритъм на хормона, като стойности над 5 pmol/l при пациенти с доказан хиперкортицизъм показват АКТХ-зависима причина.

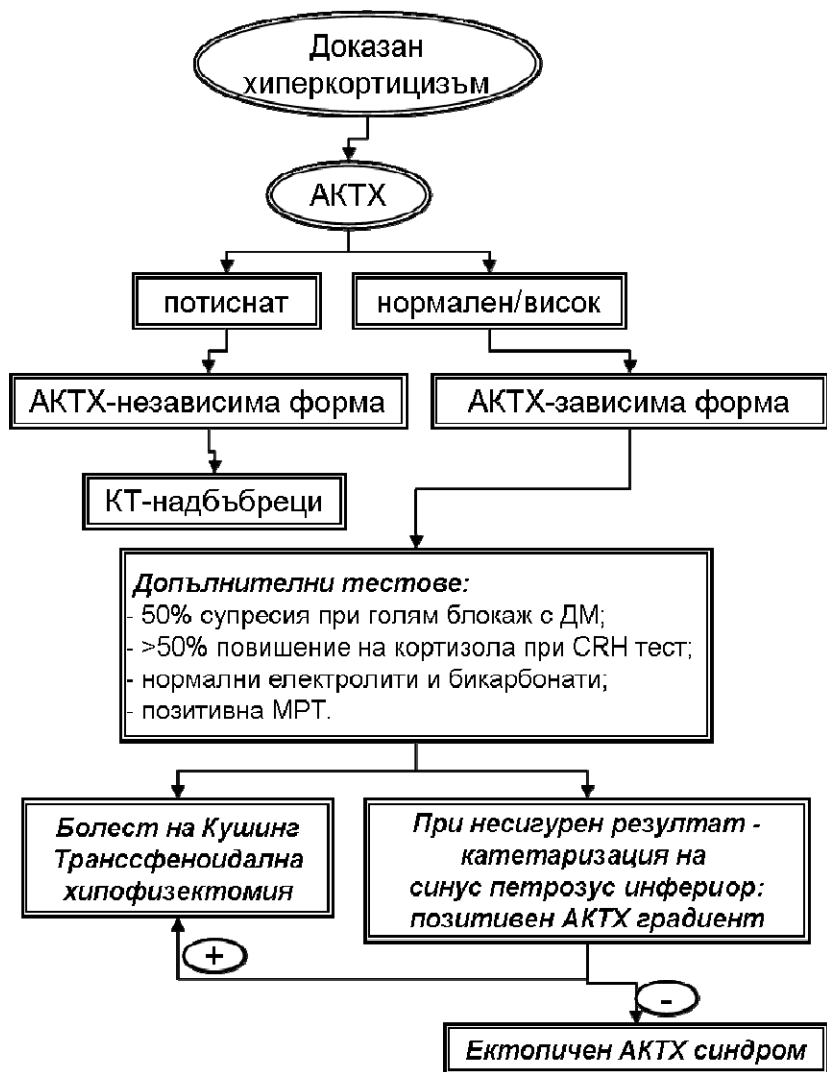
Диагностичният алгоритъм в тази насока е представен на фиг. 4.

При установяване на АКТХ-зависим хиперкортицизъм разграничаването между болест на Кушинг (с хипофизна секреция на АКТХ) и ектопичен АКТХ синдром (трети диагностичен етап) е трудно. Невинаги изобразяваният хипофизен аденом е източникът на секрецията на АКТХ – може да се касае и за едновременно наличие на хипофизен инциденталом. Смята се, че *ако размерите на аденома са над 10 mm, може да се приеме, че той е източникът на секрецията на АКТХ.*



Фиг. 3. Алгоритъм за изследване на пациенти със синдром на Кушинг

Диагностичните критерии включват: свободен уринен кортизол в 24-часова урина над горната референтна граница на съответната норма; сутрешен серумен кортизол над 50 nmol/l след експресен блокаж с 1 mg дексаметазон, слюнчен кортизол в полунощ > 4 nmol/l (по Nieman LK et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1526-1540).



Фиг. 4. Алгоритъм за установяване на причините за синдром на Кушинг (може да бъде различен в различните ендокринни центрове)
 DM – дексаметазон; голям блокаж – 2 mg дексаметазон през 6 часа за 48 часа.
 CRH – кортикотропин освобождаващ хормон (Модифицирано по Stewart et Krone, Williams Textbook of endocrinology, 2011, p. 507)

Ако се касае за микроаденом или липсва изобразявана структурна аномалия на хипофизата (в до 40% от случаите на централен кушинг), се налага използване на няколко метода:

- Голям блокаж с дексаметазон (8 mg/дн. за два дни) – намалението с над 50% на уринния свободен кортизол подкрепя тезата за болест на Кушинг.

- Тест с кортикотропин-освобождаващ хормон (кортикотропен рилизинг хормон, КРХ) – нарастването на АКТХ с над 50% и на серумния кортизол с над 20% е характерно за болестта на Кушинг, като специфичността и чувствителността на теста при тези граници са близки до 90%. При повишаване на АКТХ със 100% и на кортизола с над 50% може да се изключи ектопичен АКТХ синдром. Следва да се има предвид обаче, че 10% от пациентите с болест на Кушинг не отговарят на стимулация с кортикотропин-освобождаващ хормон. В някои центрове се използва модифициран тест с дезмопресин (АДХ), като интерпретацията на резултатите е същата, каквато и на теста с КРХ, но е по-малко валидирана. У нас КРХ не е регистриран.

- Хипокалиемичната алкалоза е важен дискриминативен белег при АКТХ-зависимите форми на синдром на Кушинг, тъй като тя се *среща при над 95% от болните с ектопичен АКТХ синдром*, но рядко при пациентите с болест на Кушинг.

- При МРТ на хипофизата у болни с АКТХ зависима форма на хиперкортицизъм може да се установи аденом в до 60% от случаите.

- Билатералната катетеризация на синус петрозус инфериор е най-сложният технически, но и най-сигурен метод за разграничаване на болест на Кушинг от ектопичен АКТХ синдром. Когато съотношението между концентрацията на АКТХ в синус петрозус инфериор и тази в периферния кръвен ток е над 2:1 при базални условия или над 3:1 след стимулация с КРХ, диагнозата болест на Кушинг е сигурна. Когато същото съотношение е пониско, вероятно се касае за ектопичен АКТХ синдром. У нас това изследване не е достъпно.

При установяване на АКТХ-независим хиперкортицизъм (надбъбречна автономна продукция) изследване на избор (трети етап) е КТ на надбъбреците.

Таблица 2. Необходими изследвания при АКТХ-зависим синдром на Кушинг с цел различаване на хипофизен аденом от ектопична секреция

Тест	Хипофизарно зависимо заболяване (% случаи с такава находка)	Ектопично заболяване (% случаи с такава находка)
Серумен калий < 3,2 mmol/l	10	100
Потискане на базалния кортизол с над 50% при високодозиран дексаметазонов супресионен тест ¹	90	10
Хиперреактивно повишение на кортизола при CRH-тест ²	95	< 1

¹Като нискодозирания, но с дози от 2 мг (два дни 4 x 2 мг)

²100 µg кортиколизинг хормон (CRH) i.v. – нормалният отговор е повишение на базалния кортизол с около 20% и на АКТХ с около 50%

Дексаметазонови супресионни тестове

Дексаметазоновите супресионни тестове проверяват интактността на обратната връзка кортизол–АКТХ. Дексаметазонът не реагира кръстосано с китовите за серумен кортизол, но потиска собствената секреция на АКТХ и кортизол. При автономни процеси на надбъбрека (тумори) обратната връзка се загубва напълно, а при аденом на хипофизата – само частично.

Съществуват различни модификации на дексаметазоновия блокаж – от експресен (overnight) до високодозирани. Експресният блокаж обикновено се използва за изключване на наличие на хиперкортицизъм въобще, докато по-високодозираният тест се ползва за проверка степента на прекъсване на обратната връзка кортизол–АКТХ.

Техника на провеждане: При дексаметазоновите тестове пациентът започва да приема таблетки дексаметазон – ДМТ, (0.5 mg) 4 пъти дневно (на 6 часа). Първият прием е непосредствено след като приключи вземането на кръв за кортизол и АКТХ (базален ритъм се определя вечер след 19 ч и сутринта преди началото на теста – около 8.00 ч). При **малкия дексаметазонов тест (с 4 mg)** препаратът се приема в продължение на 2 дни по 4 таблет-

ки дневно и 6-8 часа след последния прием (който е в 24.00 ч на втория ден) се измерва серумен сутрешен кортизол (т.е. 8.00 ч на третия ден). Веднага след това може да се продължи с големия дексаметазонов тест (с 16 mg). Препаратът се приема по същия начин в продължение на 2 дни по 16 таблетки дневно (4 x 4) и 6-8 часа след последния прием се измерва серумен сутрешен кортизол (8.00 ч на петия ден) и се събира 24-часова диуреза за свободен кортизол.

Като амбулаторна модификация на дексаметазонов тест се прилага **нощният експресен тест** – измерва се сутрешен кортизол и в 24.00 ч в края на същия ден пациентът приема 2 до 6 таблетки дексаметазон от 0.5 mg (дозата е по-висока при по-високо телесно тегло). Измерва се сутрешният серумен кортизол в 8.00 ч. Този нощен тест обаче може да даде фалшиво положителен резултат при затлъстяване, алкохолизъм, тревожно-депресивни състояния (псевдо-Кушинг).

Интерпретация:

За *нормален отговор при тест с дексаметазон* се счита понижаване на сутрешния плазмен кортизол под:

- за експресния нощен тест – < 145 pmol/l (90% чувствителност) или < 50 pmol/l (> 95% чувствителност)
- < 50 pmol/l – за теста с 4 mg
- < 50 pmol/l – за теста с 16 mg.

За *нивата на АКТХ* няма публикувани норми, но при теста с 4 mg следва да доближат долната граница на референтната норма, а при теста с 16 mg да спаднат до недоловими нива.

Чувствителността на дексаметазоновите тестове се оценява на около 70-80%, а специфичността им е близо 100%. Интерпретацията на дексаметазоновите тестове е показана в табл. 3.

Таблица 3. Интерпретация на дексаметазоновите тестове (+ е нормален отговор, т.е. потискане; – не отговаря, т.е. липсва потискане)

	Здрави лица	Затлъстяване псевдо-Кушинг	Хипофизен аденом	Надбъбречен тумор
Експресен тест	+	–	–	–
4 mg ДМТ	+	+	–	–
16 mg ДМТ	+	+	+	–

Съществуват различни степени на нарушение:

- *пълна липса на потискане* – при надбъбречен аденом или карцином, както и при ектопична продукция на АКТХ;
- *слабо потискане* при високи дози ДМТ – болест на Кушинг;
- *достатъчно потискане при по-високи дози ДМТ* – затлъстяване, псевдо-Кушинг (алкохолизъм, депресия);
- **нормално потискане и от ниски дози ДМТ** (overnight DMT test) – запазена обратна връзка (липса на хиперкортицизъм).

Около 80% от пациентите с болестта на Кушинг показват потискане на кортизола < 50% от базалното ниво при голям блокаж, и само 10-30% от ектопичните форми дават подобни фалшивоположителни резултати.

В последните години се предпочита нощният блокаж, защото се оказва, че неговата диагностична стойност не отстъпва значително на разширените тестове, а провеждането му е амбулаторно и много по-лесно.

Редица *лекарствени средства затрудняват интерпретацията* на дексаметазоновите тестове, тъй като:

- засилват метаболизма на дексаметазона (↑ CYP 3A4): Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Rifampicine, Pioglitazone;
- потискат метаболизма на дексаметазона (↓ CYP 3A4): Itraconazole, Fluoxetine, Diltiazem, Cimetidine.

Допълнителни диагностични тестове при хиперкортицизъм

Връзката кортизол-АКТХ може да се провери и с **метопиرون тест**. Метопиرونът блокира синтеза на кортизол в надбъбрека и така стимулира секрецията на АКТХ. У нас метопиرون няма и такъв тест не се прилага.

Връзката хипоталамус-хипофиза може да се провери с **тест с кортикотропен-рилизинг хормон или АДХ**. У нас КРХ не е регистриран и не се прилага. При наличие на АКТХ-секретиращ хипофизен аденом отговорът към стимулацията с КРХ е налице, докато при ектопична секреция на АКТХ в рамките на паранеопластичен синдром тя не се повлиява. Чувствителността на теста с КРХ е около 60%, а специфичността му – близо 100%. С оглед повишаване на чувствителността на теста той се комбинира с предварително даване на дексаметазон (по 2 mg дневно за 2 дни), така че собствената физиологична секреция на АКТХ и кор-

тизол да е минимална (комбиниран дексаметазонов и КРХ-тест). Тестът с дезмопресин (синтетичен АДХ) изисква инжектиране на 10 µg i.v. – поради наличие на V1b (V3) рецептори върху хипофизния тумор АКТХ се повишава, докато при ектопичен произход това не се случва. У нас тестът не се прилага.

Хипокортицизъм (надбъбречна недостатъчност)

Резюме. При съмнение за хипокортицизъм на първи етап се изследват сутрешен кортизол и АКТХ. За проверка на надбъбречните резерви се прилага тест със синтетичен АКТХ (синактен, косинтропин). За проверка на хипофизните резерви се провеждат тестове с КРХ (у нас липсва), с АДХ, с инсулинова хипогликемия или метирапон (у нас липсва) – виж и раздел „Недостатъчност на преднохипофизните хормони. Хипопитуитаризъм“.

Определение

С хипокортицизъм най-общо се обозначават състоянията на понижена хормонална секреция от надбъбречната кора, като обикновено се има предвид секрецията на глюкокортикоиди. В зависимост дали увредата е на ниво надбъбрек или хипоталамус-хипофиза се разграничават първичен (надбъбречна увреда), вторичен (хипофизна увреда) и третичен (хипоталамична увреда) хипокортицизъм. Разликата между първичния и останалите видове хипокортицизъм е, че при вторичен и третичен хипокортицизъм не се засяга секрецията на надбъбречните минералкортикоиди (остава регулацията в зависимост от калиемията и системата РААС) и андрогените. Ето защо при вторичен и третичен хипокортицизъм са по-слабо изразени хипотонията, електролитните разстройства и проявите на хипогонадизъм.

Диагностичен процес

Диагнозата следва да се заподозре по клиничната картина. Общите биохимични изследвания могат само да насочат към това заболяване: *хиперкалиемия* (при първичен хипокортицизъм), *хипонатриемия*, повишен серумен *креатинин* (липсата на кортизол понижава гломерулната филтрация), *анемия* и склонност към *хипогликемия* или плоска крива при перорално обременяване с глюкоза.

Диагностичен алгоритъм при хипокортицизъм
(по З. Каменов – Вътрешна медицина, 2005)



При хроничната надбъбречнокорова недостатъчност диагнозата се поставя с няколко последователни стъпки:

1. **Базален кортизолов ритъм и измерване на АКТХ (скрининг).** Диагнозата се подозира при ниски нива на кортизолемията в рамките на денонощния ритъм (съмнение при сутрешни нива < 250 pmol/L и сигурност при нива < 100 pmol/l). Първичният характер на хипокортицизма се доказва от повишените нива на АКТХ (активирана обратна връзка). Понижената среднодневна секреция на кортизол може да се докаже и при изследване на свободен кортизол в 24-часова диуреза, но този тест е с ниска диагностична стойност.

Като **допълнителен тест за доказване на хипокортицизъм** може да се измери серумен дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) – тогава той е недоловим или около долна референтна граница (частични форми).

2. **Кратък тест със синтетичен АКТХ (патогномоничен тест).** Съществуват различни модификации. Краткият тест изисква интравенозно приложение на Synacthen или на синтетичния фрагмент на кортикотропина, *Cosyntropin (АКТХ 1-24)*. Препоръчва се тестът да не се извършва сутрин, а между 13 и 14 ч, защото тогава няма интерференция със собствената секреция на АКТХ (тя е по-ниска). Пониженият отговор предполага хипокортицизъм, но не може да разграничи първичен от вторичен (третичен). При дълготрайна липса на стимулация от страна на хипофизния АКТХ надбъбречната кора атрофира и е необходимо време, за да се повиши секрецията на кортизола.

Кратък синактенов тест

При съвременния тест с АКТХ 1-24 се инжектира венозно болусно $0,5 \mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2$ телесна повърхност *Cosyntropin*. Измерва се кортизол на 10, 25, 30, 35, 40 и 45 мин. Ако серумният кортизол надхвърли 600 pmol/l (*нормален отговор*), се *изключва първична надбъбречна недостатъчност*. Невъзможността на серумния кортизол да надхвърли 350-400 pmol/l се приема за доказателствен за диагнозата. Стойности между 400 и 600 pmol/l са типични за частичните форми (запазена базална, понижена стимулирана секреция).

Другият вариант са вискодозираниите тестове със 100-200 μg Synacthen или 250 μg Cosyntropin i.v. и се отчита серумен кор-

тизол на 30-а и 60-а минута. $\frac{1}{3}$ от хората отговарят с повишение още на 30-а мин, а другите $\frac{2}{3}$ – на 60-а минута.

Така обаче може да се пропуснат леките форми на вторична/третична надбъбречна недостатъчност. Затова се прилага и дълъг тест с АКТХ. Венозно за 8 часа се прилагат $250 \mu\text{g}$ *Cosyntropin*. Съществува и вариант за двудневна инфузия с по $250 \mu\text{g}$ *Cosyntropin* за 8 часа. Липсата на отговор от страна на кортизола предполага надбъбречна увреда, а появата на късен отговор (повишение) – увреда на по-високите нива. Скоро след проведена хипофизектомия отговорът на надбъбрека към АКТХ все още може да бъде запазен, но с времето постепенно отслабва (инактивитетна атрофия).

При животозастрашаваща хипотония с дехидратация и обосновано клинично съмнение за адисонова криза тестът с венозен синактен може да се проведе, след като на болния са приложени 1-2 mg Dexamethasone i.v. Дексаметазонът не интерферира с китовете за серумен кортизол, но би коригирал частично евентуална глюкокортикоидна недостатъчност.

Възможни са алергични реакции, флъш, ритъмни нарушения, брадикардия, тахикардия, повишаване на кръвното налягане, сърбеж по кожата и др.

У нас в продължение на много години не се внася венозен синактен. Поради това се ползваха мускулни аналози и тестът със синактен не беше достатъчно стандартизиран (*дълги синактенови тестове*).

3. Разграничаване на вторичен (хипофизен) от третичен (хипоталамичен) хипокортицизъм – извършва се със стимулационни тестове: тест с кортикотропен рилизинг хормон, КРХ (стимулира пряко хипофизната секреция на АКТХ); тест с АДХ (също стимулира хипофизната секреция на АКТХ); тест с инсулинова хипогликемия (стимулира хипоталамусната секреция на КРХ). Тези тестове са описани в раздела „Хипоталамус-хипофиза“. При интерпретацията им следва да се имат предвид няколко особености:

При увреда на ниво хипофиза всички тези стимулационни тестове не водят до повишение на АКТХ и кортизолемията.

При увреда на ниво хипоталамус тестът с КРХ или АДХ стимулират секрецията на АКТХ, докато инсулиновата хипогликемия не може да я стимулира.

Възможно е да се проведе съчетано приложение на CRH-тест и синактенов тест, както е описано в раздела „Хипоталамус-хипофиза-надбъбрек“. Първо се взема кръв за изследване на плазмен кортизол и АКТХ (сутрин на гладно). След това се инжектират i.v. 100 µg CRH и след 1 час се взема кръвна проба за измерване на АКТХ. След това се инжектират i.v. 200 µg Synacten и след още 1 час се взема кръв за изследване на кортизолемията.

4. Доказване специфичния характер на увредата на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек

Автоимунният характер на надбъбречната увреда се доказва от наличието на антиадренални антитела към 21-хидроксилазата, които често се съчетават и с други автоимунни феномени. Туберкулозна генеза се предполага при откриване на калцификати в надбъбрека на ехографско или компютърнотомографско изследване. За търсене на процес в хипофизата или хипоталамуса се прилагат образни методики – МРТ, КТ и др.

Изследвания за хипокортицизъм в условията на спешност

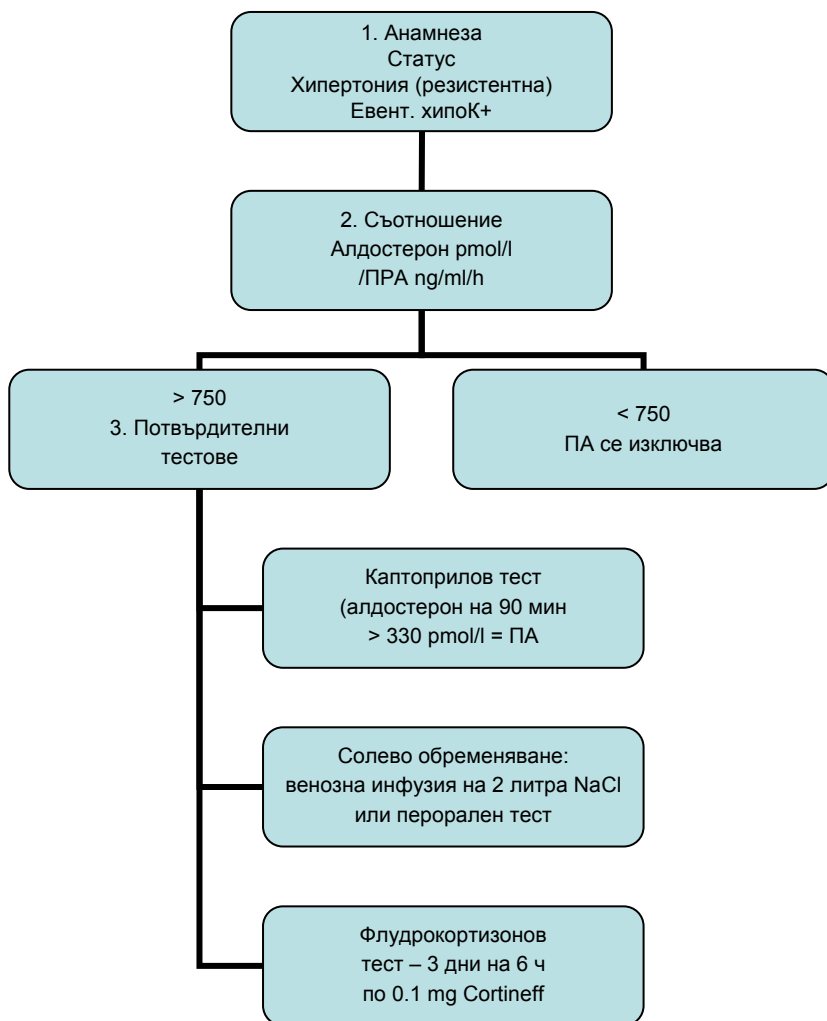
При съмнение за адисонова криза (хипотония, прострация, хиперпирексия, повръщане, хиперкалиемия, метаболитна алкалоза) не може да се изчаква получаване на резултати от хормоналните изследвания. Ето защо едновременно с първите вземания на кръвни проби за плазмен кортизол и АКТХ се прилагат 1 до 4 mg Dexamethasone, които не интерферират с последващи измервания на кортизолемията. Едновременно с това се провежда кратък интравенозен синактенов тест.

Изследване на минералкортикоидната секреция.

Първичен хипералдостеронизъм

Резюме. При обосновано съмнение за първичен хипералдостеронизъм (резистентна на лечение хипертония със или без хипокалиемия или алкалоза) като първа стъпка се определя съотношението серумен алдостерон/плазмена ренинова активност или директен ренин (за предпочитане). Като втора стъпка се цели латерализация на процеса – с КТ или катетеризация на надбъбречните вени (у нас последната не се прави). Като допълнителни потвърждаващи тестове, които в известна степен разграничават формите на първичен алдостеронизъм, се прилагат флудрокортизонов тест, тест със солево обременяване, каптоприлов тест (предпочитан у нас), супресионен (терапевтичен) тест с дексаметазон.

Диагностичен алгоритъм при хипералдостеронизъм



Ако 1 от тези потвърдителни тестове потиска плазмения алдостерон, диагнозата първичен хипералдостеронизъм става малко вероятна. Ако обаче той не се потиска, следва локализационна диагностика (златен стандарт: надбъбречна КАТ и катетеризация с надбъбречни венозни проби).

Общи данни за секрецията на алдостерона

Действието на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) е представено схематично на фиг. 5. Необходимо е да се отчита, че алдостероновият синтез и секреция са под тройна регулация, като значимостта на регулаторните механизми спада в посочения ред:

- ниво на калиемията и натриемията
- уринна екскреция на натрий и калий – macula densa и юкстагломеруларен апарат (синтез на ренин)
- АКТХ.



Фиг 5. Системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Ангиотензин II е един от най-силните физиологични стимули за секрецията на алдостерона. Той се повишава при ортостаза. При аденом на Кон (около 30% от случаите на първичен хиперал-

достеронизъм) тази зависимост на алдостерона от ангиотензин II (и ортостазата) се загубва, докато при идиопатична двустранна микронодулерна хиперплазия на zona glomerulosa (идиопатичен първичен хипералдостеронизъм) тя е запазена.

Причините за минералкортикоиден ексцес са:

1. Първичен хипералдостеронизъм = автономна секреция на алдостерон при потиснати нива на ренина: синдром на Кон (алдостерон-продуциращ надбъбречен аденом), двустранна надбъбречна хиперплазия, потискащ се от глюкокортикоиди хипералдостеронизъм, алдостерон-продуциращ надбъбречен карцином.

2. Вторичен хипералдостеронизъм = стимулирана РААС и в резултат на това и алдостеронова секреция: стеноза на бъбречна артерия, бъбречна хипоперфузия (цироза, застойна сърдечна недостатъчност, нефрозен синдром), ренин-секретиращ тумор.

3. Други синдроми на минералкортикоиден ексцес: синдром на привиден минералкортикоиден ексцес, ектопична секреция на АКТХ, вродена надбъбречнокорова хиперплазия.

4. Екзогенен внос на минералкортикоиди

5. „Псевдоалдостеронизъм“, дължащ се на нарушен бъбречен тубулен транспорт и последващо активиране на рениновата секреция (хиперренинизъм): синдроми на Barter, Gitelman и Liddle.

Първичен хипералдостеронизъм

Критерии за подбор на пациентите, които следва да се скринират за това нарушение:

1. Резистентни на съчетано лечение с три антихипертензивни медикамента случаи
2. Хипертония, съчетана с хипокалиемия или метаболитна алкалоза
3. Хипертония, развиваща се преди 40-годишна възраст ± фамилност
4. Хипертония в съчетание с надбъбречен инциденталом

Важно е изследването да стане, след като са спрени всички медикаменти, интерфериращи със системата РААС. Това означава спиране на АСЕ инхибитори и АР блокери, бета-блокери, диуретици за поне 2 седмици; за спиронолактон – поне 4 седмици. Практически за прецизно изследване на РААС пациентите могат да приемат само α -блокери или верапамил.

В табл. 4 са показани медикаментите, влияещи на изследването на плазмения ренин и алдостерон.

Таблица 4. Влияние на редица медикаменти при изследването на оста ренин-ангиотензин-алдостерон (ПРА = плазмена ренинова активност)

Лекарство	Ефект	Спиране на лечението преди изследване на РААС
АСЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (потискат секрецията на алдостерон)	↑ ПРА	2 седмици
Диуретици (натриуреза, стимулират юкстагломерулния апарат)	↑ ПРА	2 седмици
Спиронолактон (антагонист на алдостерона)	↑ ПРА	4-6 седмици
β -блокери (пряко потискат секрецията на ренин)	↓ ПРА	2 седмици
Са-антагонисти (пряко потискат секрецията на алдостерон)	↓ алдостерон	2 седмици

Диагностичен алгоритъм при съмнение за хипералдостеронизъм

Хипокалиемичната алкалоза е твърде суспектна за наличие на първичен хипералдостеронизъм, но 20-60% от пациентите могат да са нормокалиемични. 20% от есенциалните хипертоници също може да имат различни степени на хипокалиемия. Диетата с ниско съдържание на сол често може да маскира хипокалиемията, поради което е уместно да се осигури богата на сол диета за 7-10 дни и след това да се изследват серумен и уринен калий.

Базалните параметри на РААС трябва да се изследват при стандартни условия и при достатъчен внос на Na с храната (около 6-8 g дневно, при което се осигурява натриева екскреция 100-150 mmol/24 h). Като стандарт днес се прилага изследване на РААС сутрин между 8 и 10 ч., като пациентът се инструктира да е бил поне 2 часа в изправено/седящо положение, или ако се е разхождал, се оставя за около 10-20 мин в седнало положение.

Диагностичният алгоритъм се състои в няколко последователни нива на изследване:

1. Първа стъпка: Определяне на **съотношение плазмена ренинова активност или активен ренин (ПРА) и серумен алдостерон = доказване на хипералдостеронизма.**

Важно е да се има предвид, че кръвта за изследване на ПРА следва да се вземе в епруветки с клот активатор и да се съхранява върху лед, а отделянето на плазмата да стане по възможност в хладилна центрофуга. Кръвните проби за изследване на активен ренин се вземат на стайна температура в епруветки с Na₂EDTA или K₃EDTA, а тази за изследване на алдостерон – на стайна температура в епруветки с клот активатор. Плазмите и серумът могат да се съхраняват на температура -20° C. Доскоро се изследваше плазмена ренинова активност в ng/ml/h, но днес се предпочита изследване на активен (директен) ренин.

Съотношението ПРА/алдостерон има много голямо значение поради стабилността си, независимо от позата и натриевия прием. Високото съотношение алдостерон (в pmol/l)/плазмена ренинова активност (в ng/ml/h) > 750, или алдостерон (ng/dl)/ПРА (в ng/ml/h) > 30 е суспектно за първичен хипералдостеронизъм. Колкото по-високо е това съотношение, толкова по-вероятна е диагнозата първичен хипералдостеронизъм. За да се приеме за положителен тестът, е необходимо да е налице и повишение на самия алдостерон над горната референтна граница. При пациенти над 65-годишна възраст ренинът показва релативно понижение (съотношението ↑). При ХБН също може да има фалшивоположително съотношение.

2. Втора стъпка – определяне формата на първичния хипералдостеронизъм.

а) КТ с контраст на надбъбреците – разграничаване на едностранните форми (аденом на Кон, карцином) от двуст-

ранните (двустранна идиопатична хиперплазия, дексаметазон-зависима форма)

Откриват се повечето аденоми > 5 mm в диаметър. Двустранните промени или тумори < 1 cm в диаметър налага по-нататъшни локализиращи изследвания.

Основната задача на КТ изследването е да се изключи наличието на адреноркортикален карцином. Не бива да се забравя, че с напредване на възрастта нараства и честотата на надбъбречните инциденталомии – от около 4% между 60- и 69-годишна възраст до около 6% – след 70-годишна възраст.

б) Вземане на проби от надбъбречните вени

Измерването на алдостерон поотделно от всяка надбъбречна вена е златен стандарт за разграничаване на едно- от двустранна алдостеронова продукция, но канюлирането на дясната вена е технически трудно изпълнимо. Търси се разлика в хормоналните нива > 2-4 пъти. За верифициране на съда се изследва и нивото на кортизола, което е сходно в двете адренални вени (обикновено 25% по-високо в дясната) и надвишава поне 2-кратно концентрацията в периферните вени. Чувствителността и специфичността на този метод надхвърлят 95%, докато тези на КАТ като локализационна диагностика се колебаят около 75%.

Опитвани са и катетеризации след инфузия на синтетичен АКТХ, като съотношение над 4:1 между двата надбъбрека се счита за прагова стойност. Тъй като при едностранна свръхпродукция повече се повлиява незасегнатият надбъбрек (стимулира се), то се заличава разликата между двата надбъбрека и се получават фалшивоотрицателни резултати. У нас катетеризация на надбъбречните вени понастоящем не се прави.

Локализационната диагностика (КТ, МРТ) невинаги открива промени в надбъбреците, а откриваните промени не могат да бъдат оценени функционално чрез образна диагностика. Така например откриван аденом може да се окаже несекретиращ, а причината за хипералдостеронизма да бъде друга. В практиката много често се налага да се провеждат потвърдителни тестове (трета стъпка).

3. Допълнителни тестове (трета стъпка)

В миналото като емпирични тестове се прилагаша тест с **АСЕ инхибитор и спиронолактон**. Днес в отделни случаи като пот-

върждаващ тест след измерване на съотношението ренин/алдостерон у нас се прилага **каптоприловият тест**.

а) Тест с АСЕ инхибитор (каптоприл)

Този тест се прилага за отграничаване на хипералдостеронизма при аденом на надбъбрека (автономна секреция, не се подчинява на ангиотензин II) и идиопатична надбъбречна хиперплазия (частично се подчинява на ангиотензин II). АСЕ инхибиторът блокира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, следователно се очаква спад на алдостерона и реципрочно повишение на ренина. Тестът е безопасен, но изисква съобразяване с обичайните контраиндикации за приложение на АСЕ инхибитори – гломерулна филтрация < 30 ml/min, ангиоедем и др. Лечението с АСЕ инхибитори следва да се спре поне 2 седмици преди провеждане на теста. Изследва се серум за алдостерон изходно и 60 и 120 мин след прием на 50 mg Каптоприл или 10 mg Еналаприл, като по време на целия тест пробандът седи или стои прав. При здрави лица те потискат секрецията на ангиотензин II и алдостеронът спада с над 30%. Подобен ефект се наблюдава и при пациенти с идиопатичен хипералдостеронизъм, но не и при синдром на Кон. **Тестът подкрепя хипотезата за наличен първичен хипералдостеронизъм (аденом на Кон), ако липсва супресия на алдостерона с поне 30% или той остане > 330 pmol/l и съотношението алдостерон/ПРА остане > 20.** Чувствителността и специфичността на този тест не са оптимални и той остава резервен след теста с флудрокортизон и солевото обременяване. У нас обаче се прилага все още често заради лесното му изпълнение.

б) Обременяване с NaCl

Тестът се изпълнява много лесно. Вливат се венозно 2 литра физиологичен разтвор за 4 часа. Тестът изисква достатъчна предварителна корекция на евентуална хипокалиемия. По време на теста пациентът лежи. Преди и на 2-рия и 4-тия час от инфузцията се изследват серумен алдостерон и ПРА. Постинфузионно ниво на алдостерона под 140 pmol/L (5 ng/dl) отхвърля диагнозата първичен алдостеронизъм, докато нива над 10 ng/dl я правят сигурна. Стойности между 5 и 10 ng/dl са в така наречената „сива зона“ на неопределеност. Тестът има чувствителност над 90% за откриване на класическите хипокалиемични форми на аденом на Кон и двустранна надбъбречна хиперплазия, и само около 50% –

за откриване на неklasическите нормокалиемични форми на идиопатичен първичен хипералдостеронизъм.

в) Тест с флудрокортизон

Това е понастоящем „златният стандарт“ измежду потвърдителните тестове за първичен алдостеронизъм. Тестът се провежда в болнична обстановка, тъй като е възможна изява на хипертонична криза, тежка хипокалиемия, обемно обременяване на сърцето и удължаване на QT-интервала. В продължение на 3-4 денонощия се приемат на всеки 6 часа по 0,1 mg флудрокортизон (Cortineff) заедно с бавноосвобождаващ се калиев хлорид и достатъчно сол в диетата. Флудрокортизонът като синтетичен минералкортикоид заедно с богатата на сол храна повишават плазмения обем и серумния натрий и така потискат производството на ренин и ангиотензин II. Кorigира се евентуалната хипокалиемия, предизвикана от флудрокортизона. На 4-рия (или 5-тия) ден в 7.00 ч се взема кръв за плазмен алдостерон и кортизол, след което пациентът остава в изправено положение. В 10.00 ч се взема кръв за плазмен алдостерон в изправено положение – стойност над 6 ng/dl потвърждава диагнозата. Тестът се приема за достоверен, при условие че в края му плазмената ренинова активност е < 53 ng/l (< 10 ng/l/h), серумният калий е > 4.0 mmol/l, кортизолът в 10.00 ч е по-нисък от този в 7.00 ч. сутринта и е налице висока натриурия (> 3 mmol/l).

г) Тестове за диференциране на подтипа на първичния хипералдостеронизъм

Ортостатичният тест се основава на чувствителността към действието на ангиотензин II. Пациентът лежи сутрин от 6.00 до 8.00 ч, поставя се венозна канюла. В 8.00 се измерват изходни алдостерон, ренин и кортизол. След това пациентът стои прав за 2 (4) часа и отново се измерват трите концентрации. Кортизолът се измерва, за да се докаже отслабващото влияние на АКТХ върху надбъбрека в хода на деня (тоест да се изключи евентуално съучастие на АКТХ). Ренинът се измерва, за да се докаже евентуално въздействие от ортостазата. При идиопатичните форми алдостеронът нараства с над 50%. При алдостероном алдостеронът не нараства с повече от 30%.

Определяне на 18-хидроксикортикостерон – при алдостероном той е висок в легнало положение.

д) Изследвания при съмнение за дексаметазон-зависим хипералдостеронизъм

При съмнение за дексаметазон-зависим хипералдостеронизъм патогномоничният тест се състои в приложение на дексаметазон. **Скрининговият дексаметазонов блокаж** (1-2 mg в 24 часа) води до намаляване на нивото на плазмения алдостерон на сутринта след приема на стероида с над 50% в сравнение с базалното ниво, отчетено сутринта в деня преди приема. При необходимост като диагностично-терапевтичен тест дексаметазонът се прилага в същата доза (1 mg) за период от 2 месеца. В този случай серумният K^+ се нормализира още през първата седмица, а артериалното налягане – към края на първия месец.

Тестът с дексаметазон се използва и при късните форми на вродена надбъбречнокорова хиперплазия.

е) Съвременни молекулярногенетични и ДНК анализи – за откриване на фамилни и специфични форми на хипералдостеронизъм.

Заболявания на надбъбречната медула. Феохромоцитом

Резюме. При обосновано съмнение за опосредствана от катехоламините хипертония първата диагностична стъпка изисква изследване на уринни или плазмени метанефрини (за предпочитане) или катехоламини (по-неточни) по време на епизод на повишено артериално налягане. Като потвърдителен тест може да се приложи клонидинов тест с измерване на плазмени метанефрини. Локализационната диагностика включва КТ, МРТ и радиоизотопни изследвания.

Определение

Феохромоцитомът представлява *хромафинен тумор* от надбъбречната медула или по-рядко – от паравертебрален симпатиков ганглий. Това е *най-рядката форма на вторична хипертония* – едва 0,1%.

Алгоритъм за поставяне на диагноза феохромоцитом (по С. Захариева, 2000 г.)



Скрининг за феохромоцитом

На скрининг за евентуален феохромоцитом подлежат:

- млади хипертоници
- болни с типичната триада на Пиер-Франсоа-Плуен (пароксизмална хипертония с тахикардия, главоболие, побледняване) по време на кризите
- лица с мултиендокринни неоплазми или положителна семейна анамнеза
- неясни миокардиопatii
- пациенти, преживели шок по време на анестезия
- лица с открити инциденталомии
- лица с внезапни тревожни или страхови пристъпи (в ДД: панически атаки)

Диагностичен процес при съмнение за феохромоцитом

При изследване на рутинните показатели може да се установят повишени хематокрит (понижен циркулиращ обем) и брой еритроцити (някои феохромоцитомии секретират и еритропоетин), хиперкалциемия (при едновременна секреция на паратхормон или свързани с него протеини). 15-20% от болните имат холели-тиаза.

Изследване на катехоламини и техните метаболити в диуреза и плазма

Хромафинните клетки на надбъбречната медула синтезират адреналин (епинефрин), норадреналин (норепинефрин) и допамин от аминокиселината тирозин. Катехоламините се разграждат от 2 ензима – MAO (в митохондриите) и КОМТ (в междуклетъчните синапси), като от адреналина и норадреналина се получават междинните продукти – *метанефрини*, които се разграждат до бадемова киселина, глюкурониди и сулфати. Допаминът се разгражда до хомованилова киселина. Метаболитите се отделят с урината, което позволява да се извършват изследванията, изброени в табл. 5. Най-информативно е **изследването на метанефрините**, тъй като те не се влияят от консумираната храна или стресовите състояния. Обикновено се изследват в събрана урина (с чувствителност около 80%, специфичност над 90%), но е възможно и изследване в плазмата (с чувствителност около 99%, специфичност около 90%).

Таблица 5. Катехоламинови метаболити, изследвани при съмнение за феохромоцитом

Вид уринен метаболит (в 24-часова урина)	Източник
Свободен адреналин	Надбъбречна медула
Свободен норадреналин	Симпатikusови нерви, евент. надбъбречна медула
Метанефрин	Надбъбречна медула
Норметанефрин	Нерви
Свободен допамин	Бъбрек, ЦНС

Следващи по информативност са *свободните катехоламини в урината* (с чувствителност и специфичност около 80-85%). Тяхната уринна екскреция се влияе слабо от стрес и прием на кофеин, какаови продукти и други храни, съдържащи тирозин. Събирането на 24-часова диуреза за изследване на катехоламини следва да се извършва в съд с поставени предварително няколко капки 6-моларен разтвор на солна киселина при съхранение на хладно и тъмно място (например в хладилник). Уринните нива на катехоламините и техните метаболити следва да се определят *в ден, в който е било налице повишено артериално налягане или хипертонична криза*. Тълкуването на резултата е посочено в табл. 6. Нормалните нива на катехоламините изключват диагнозата само ако през периода на събиране на диурезата е имало доказана хипертонична криза.

Таблица 6. Тълкуване на резултата при нормални нива на метанефрините в 24-часовата диуреза

Метанефрини в 24-часова урина	Артериално налягане по време на събиране на урината	Диагнозата феохромоцитом
нормални	повишено	Се изключва
нормални	нормално	не се изключва

Свободен адреналин и норадреналин могат да се определят и в 3-часова урина след хипертонична криза (на литър диуреза). Върху нивата им тогава повече влияят храни с фенолови ядра: какао, кафе, шоколад, цитрусови плодове.

Възможно е и определянето на *плазмените нива на катехоламините*, но кръвта следва да се вземе след 30-минутен покой в охладени епруветки с химически редутор. Плазмените нива на катехоламините не носят допълнителна полезна информация, освен по време на клонидинов тест или пък, когато се определят нивата на норадреналина при ортостатична хипотония за оценка на симпатикусовата функция. С по-добра диагностична стойност от тях са *плазмените нива на метанефрините*.

Множество физиологични стимули (повишена симпатикусова активност), медикаменти и клинични състояния (есенциална хипертония, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок) могат да повишат значимо катехоламините. Затова за сигурно патологичен резултат се приемат повишения ≥ 3 пъти над горната референтна граница. Редица *медикаменти предизвикват фалшивоположителни резултати*: трициклични антидепресанти, антипсихотици, инхибитори на норадреналиновия риъптейк, бета-блокери, амфетамини, ксантини и др. От медикаментите най-силно повишение дават трицикличните антидепресанти, феноксibenзаминът (неселективен алфа-блокери) и симпатикомиметиците. Медикаментите, които не променят съществено изследването на катехоламините/метанефрините, са селективните алфа-блокери, верапамилът и АСЕ инхибиторите. В редица случаи за разграничаване на провокирана симпатикусова активност от истински тумор на хромафинната тъкан се провежда *тестът с клонидин* (продукцията на феохромоцитомите не се влияе).

Нормалната надбъбречна медула секретира около 85% адреналин, докато секрецията на туморите от медулата се състои от 85% норадреналин и 15% адреналин. Екстраадреналните тумори секретират основно норадреналин. Повишената допаминова секреция говори за незрялост на тумора и насочва към малигнен характер.

Динамични тестове за оценка на плазмените катехоламини

По-старите *динамични тестове* за изследване на надбъбречната медула днес са изоставени, тъй като могат да предизвикат опасна за живота хипертонична криза (студово-пресорна проба, тест с хистамин, с *алфа-блокери Phentolamine*, с *Glucagone*, с *бета-блокери* и др). Те са твърде ненадеждни като диагностич-

но средство (много фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати).

Днес, макар и *много рядко и задължително в болнична обстановка*, може да се проведе **клонидинов тест**. Измерват се изходно плазмените нива на норадреналина или норметанефрина, след което *per os* се приемат 2 табл. или *i.m.* се прилага 1 ампула клонидин (хлофазолин). При здравите лица и тези с друга причина за симпатикотонията (например тревожно разстройство) плазмените нива спадат с около 50% на 2-рия или 3-тия час, а при феохромоцитом клонидинът няма ефект нито върху тях, нито върху артериалното налягане (отделянето на катехоламини при феохромоцитом не е медирано от ЦНС). Този тест има висока специфичност, но ниска чувствителност. Днес се смята, че единствено потискането на норметанефрина отхвърля със сигурност диагнозата феохромоцитом.

Изследва се и **хромогранин А** – специфичен за хромафинната тъкан.

Локализационна диагностика

- Ехография на надбъбреци,
- КТ с контраст или МРТ (и при търсене на екстраадrenalна локализация),
- Сцинтиграфия с белязан с йод бензилгванидин (метайодбензилгванидин),
- Сцинтиграфия със соматостатин,
- Позитронно-емисионна томография (PET) с 11-ОН-ефедрин.

Хормонални изследвания при надбъбречен инциденталом

Честотата на надбъбречните инциденталомы, установявани с КАТ или МРТ, при лица на средна възраст е около 4% и с възрастта нараства до 10%. Хормонално активни са 15% от тях: произвеждащи алдостерон или кортизол аденоми, надбъбречен карцином, феохромоцитом, макрондуларна хиперплазия, вродена надбъбречно-корова хиперплазия, нодуларен вариант на болестта на Кушинг. Хормонално неактивните могат да бъдат аденоми, миелолипому, невробластоми, хемангиоми, метастази, карциноми и други. 4-7% от инциденталомите са феохромоцитомы, 1 до 10% е честотата на първичния алдостеронизъм. Затова при надбъбречни инциденталомы се провеждат следните хормонални изследвания:

1. При всички пациенти се изключва феохромоцитом.
2. При всички лица с хипертония/хипокалиемия се изключва първичен алдостеронизъм.
3. При всички пациенти се провежда вечерен дексаметазон тест с 1 mg – ако кортизолът на сутринта спадне под 50 pmol/l, диагнозата „синдром на Кушинг“ се отхвърля, при стойности над 138 pmol/l тя е вероятна и се продължава с диагностичния процес. В „сивата зона“ (сутрешен кортизол между 50 и 138 pmol/l) се взема индивидуално решение.

За разграничаване на доброкачествените от злокачествените надбъбречни тумори може да се ползват и биомаркери – уринен стероиден метаболомикс или серумен инхибин про-аС (у нас не се правят!).

БОЛЕСТИ НА ЕНДОКРИННИЯ ПАНКРЕАС (БЕТА-КЛЕТКА). ДИАГНОСТИКА НА НАРУШЕНИЯТА ВЪВ ВЪГЛЕХИДРАТНИЯ ТОЛЕРАНС

***Резюме.** Диагнозата захарен диабет може да се постави по кръвната глюкоза на гладно, по кръвната глюкоза на 2-рия час от пероралния глюкозотолерансен тест, при твърде високи случайни стойности на глюкозата (плюс симптоматика) или по стойностите на гликирания хемоглобин. Всички лица над 45-годишна възраст подлежат на скрининг за захарен диабет и предиабет, както и по-младите с наднормено тегло/затлъстяване и налични рискови фактори за диабет. За уточняване вида на диабета може да се изследват панкреасни автоанти тела и С-пептид (базална и стимулирана секреция). Хипогликемиите при захарен диабет изискват изясняване на причините. При съмнение за органична хиперинсулинемия (или инсулином) патогномоничен е тестът с гладуване и проследяване на кръвната глюкоза, инсулина, проинсулина и С-пептида. За локализационна диагностика се ползват КТ, МРТ, ПЕТ, трансгастрална ендоскопска ехогарфия и други методи.*

Захарен диабет

Поставяне на диагноза захарен диабет

Диагноза „захарен диабет“ може да се постави въз основа на симптоматиката и задължително изследване на кръвната глюкоза!

Диагноза ЗД се поставя в 4 случая – ако е изпълнено поне едно от изброените условия (табл. 7).

Таблица 7. Поставяне на диагноза „захарен диабет“ – 4 клинични сценария

1.	Наличие на полиурия, полидипсия, полифагия, необяснима редукция на тегло и произволно измерена плазмена глюкоза (проба, взета по всяко време на денонощието, без оглед на времето от последното хранене) $\geq 11,1$ mmol/l.
2.	Плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l (пробата се взема поне 8 часа след последния прием на храна).
3.	Плазмена глюкоза на 2-рия час в хода на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ, проведен съгласно изискванията на СЗО със 75 g глюкоза) $\geq 11,1$ mmol/l.
4.	Ниво на HbA1c $\geq 6,5\%$.

При липса на категорични клинични данни, например класически симптоми на хипергликемия, е необходимо да се повтори същото изследване в друг ден, за да бъде потвърдена диагнозата ЗД. Предпочита се повторение на същия тест, но е възможно провеждане и на друг.

За диагностични цели се препоръчва измерването на кръвната захар (КЗ) да става в клинична лаборатория, а не на глюкомер за самоконтрол.

Стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1c) $\geq 6,5\%$ се разглеждат като показателни за диабет, а такива между 5,7 и 6,4% – за предиабет. Фалшиво ниски стойности на гликирания хемоглобин се наблюдават при анемии, уремия, хроничен алкохолизъм, понякога при бременност. Не съществува точна формула за преизчисляване – по-голямо внимание в този случай се обръща на стойностите на КЗ.

Кръвнотзахарният профил (КЗП) не е средство за поставяне на диагноза, а само за проследяване на компенсацията на гликемията в хода на лечението.

Наличието на глюкоза в урината няма диагностично значение.

Оценка на глюкозния толеранс и риска от диабет тип 2

Глюкозният толеранс се проверява с перорален глюкозотолерансен тест (ОГТТ). Той следва да се проведе при всички лица с рискови фактори за предиабет и ЗД тип 2:

- наднормено телесно тегло или затлъстяване – индекс на телесна маса (ИТМ) $> 25 \text{ kg/m}^2$;
- първостепенен родственик/родственици със ЗД;
- жена, родила дете с тегло $> 4 \text{ kg}$, или при която е бил диагностициран гестационен диабет;
- артериална хипертония (RR $> 140/90 \text{ mmHg}$);
- дислипидемия – ниво на HDL холестерол $< 0.9 \text{ mmol/l}$ и/или ниво на триглицериди $> 2.2 \text{ mmol/l}$
- нарушена гликемия на гладно или нарушен глюкозен толеранс при предишни изследвания;
- анамнеза за сърдечно-съдово заболяване;
- синдром на поликистозни яйчници или други заболявания или състояния, свързани с инсулинова резистентност (acanthosis nigricans);
- антипсихотична терапия по повод на шизофрения/биполярно разстройство;
- HbA1c $> 5,7\%$.

Скрининг за нарушения в гликемията и захарен диабет се провежда при всички лица с ИТМ $> 25 \text{ kg/m}^2$ и наличие на посочените рискови фактори, както и при всички лица над 45-годишна възраст.

Перорален глюкозотолерансен тест

Принцип на теста: проследяване екскурзиите на серумната глюкоза след обременяване през устата с унифицирано количество глюкоза.

Показания за извършването му: търсене на “захарен диабет”, “влошен въглехидратен толеранс” или “нарушена гликемия на гладно”. Подходящи за скрининг са пациенти над 45 год. със затлъстяване, първостепенни родственици-диабетици, артериална хипертония, хипертриглицеридемия или сърдечно-съдов инцидент.

Противопоказания за извършването му: изходна стойност на кр. захар на гладно над $11,1 \text{ mmol/l}$; фебрилитет над 38° C , хипокалиемия, тежки и остри заболявания (през предходната седмица). Препоръчва се избягване на провеждането му перименструално (± 3 дни) при жените поради интерференцията на високите прогестеронови нива.

Процедура: ОГТТ според изискванията на СЗО се извършва със 75 g глюкоза на прах, разтворена в 300 ml вода и изпита за 5 минути. При деца се назначава глюкоза 1,75 g/kg тегло, като количеството не трябва да надвишава 75 g. Провежда се само сутрин след 10-12-часов глад. Предходните 3 дни храната трябва да е съдържала поне 150 g и не повече от 250 g въглехидрати дневно. Преди теста не се приемат медикаменти с контраинсуларен ефект – глюкокортикоиди, анаболни хормони, контрацептиви, левотироксин, тиазидни диуретици. За правилна интерпретация на резултата е необходимо по време на теста пациентът да не извършва физически усилия (не трябва да се разхожда), да не пуши, да не приема храни или течности освен вода, да седи в затоплено помещение, да липсват силни емоции. Измерванията на кръвната захар се извършват на гладно и на 120-та минута (2-ри час).

Интерпретация (вж. и табл. 8): *Плоска крива на КЗ* (тенденция към ниски стойности) може да се получат при хипокортицизъм, хипотиреоидизъм, хипосоматотропизъм, хипопитуитаризъм, чернодробна цироза и други. Тиреотоксикозата се съпровожда с повишени стойности на КЗ в ранните минути и часове (30-90 мин) с нормализиране на 2-рия час. В случаите на подозирана хиперинсулинемия може да се проследят КЗ на 3-тия и 4-тия час. Достигането на *поднормени стойности* ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) след 2-рия час подсказва такава възможност и налага *измерване на IRI*.

Степените на глюкозен толеранс – норма, предиабет, диабет тип 2, са изложени в табл 8.

Особености при измерване на глюкозата

Плазмена глюкоза на гладно се измерва след осигурен поне 8-часов интервал от последния прием на храна. Между глюкозата, определена в *цялостна венозна кръв и капилярна кръв* или серум са възможни разлики в стойностите от порядъка на 0.5 до 1.0 mmol/l в полза на серума (капилярната кръв) поради продължаващата гликолиза в цялостната венозна кръв (еритроцитите консумират глюкоза). Освен това водното съдържание на плазмата е с 11% по-високо от това на цялостната кръв, следователно това се отнася и за глюкозата. Плазмата се препоръчва, защото се избягва гликолизата. Повечето модерни глюкомери за самоконтрол са калибрирани да предоставят стойности като за венозна плазма и така се постига стандартизация.

Таблица 8. Основни критерии за оценка на глюкозен толеранс с ОГТТ и диагноза на предиабет и диабет тип 2 по СЗО (2006)

Нормален глюкозен толеранс	
<i>плазмена глюкоза на гладно</i>	< 6.1 mmol/l
<i>и</i>	
<i>плазмена глюкоза на 2-рия час при ОГТТ</i>	< 7.8 mmol/l
Нарушена гликемия на гладно – НГГ	
<i>плазмена глюкоза на гладно*</i>	6.1 до 6.9 mmol/l
<i>и (ако е изследвана)</i>	
<i>плазмена глюкоза на 2-рия час при ОГТТ</i>	< 7.8 mmol/l
Нарушен глюкозен толеранс – НГТ	
<i>плазмена глюкоза на гладно</i>	< 7.0 mmol/l
<i>и</i>	
<i>плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ</i>	≥ 7.8 и < 11.1 mmol/l
Захарен диабет	
<i>плазмена глюкоза на гладно</i>	≥ 7.0 mmol/l
<i>или</i>	
<i>плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ</i>	≥ 11.1 mmol/l

*При нормален резултат от пероралното глюкозно обременяване (КЗГ < 5.6 mmol/l и < 7.8 на 120 мин), тестът се повтаря след 3 год.

За диагностични цели се препоръчва измерването на кръвната захар (КЗ) да става в *централизирана лаборатория на специален апарат*, а не на глюкомер за самоконтрол. Венозната плазмена глюкоза е „златен стандарт“ за измерване на концентрацията на глюкозата в кръвта.

В табл. 9 са показани лабораторните диагностични еквиваленти за венозна и капилярна плазма и цялостна венозна кръв.

Изследването на гликиран хемоглобин остава като резервно или арбитражно средство при неясноти около степента на глюкозен толеранс – стойности под 5.6% са нормални, 5.7-6.4% = предиабет; ≥ 6.5% = диабет.

Възможен е и скрининг на цялото население (общ популационен скрининг, табл. 10)

Таблица 9. Лабораторните диагностични еквиваленти за венозна и капилярна плазма и цялостна венозна кръв (Българско дружество по ендокринология, 2013 г.)

	Плазмена глюкоза	Плазмена глюкоза	Цялостна кръвна глюкоза	Цялостна кръвна глюкоза
	Венозна, mmol/l	Капилярна mmol/l	Венозна, mmol/l	Капилярна mmol/l
На гладно				
Захарен диабет	≥ 7.0	≥ 7.0	≥ 6.0	≥ 6.0
Нарушена гликемия на гладно (НГГ)	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 5.6	≥ 5.6
ОГТТ 2-ри час				
Захарен диабет	≥ 11.0	≥ 12.2	≥ 10.0	≥ 11.1
НГГ	≥ 7.8	≥ 8.9	≥ 6.7	≥ 7.8

Таблица 10. Популационен скрининг за ЗД тип 2 (на цялото население)

Стъпки	Методи
<i>Идентифициране на лицата с по-висок от средния за цялата популация риск от ЗД тип 2</i>	Попълване на въпросник FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score) – рискът нараства значимо при FINDRISC ≥ 12
<i>Измерване на нивото на риска</i>	Плазмена глюкоза на гладно (6.1 до 6.9 mmol/l)
	↓ Орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ)
	НbA1c (5.7% до 6.4% = повишен риск от ЗД)

Допълнителни тестове при диагностициране на захарен диабет

Гликиран хемоглобин A1c

Гликираният НbA1c е най-важният показател на гликемичния контрол. Той отразява среднодневната гликемия в предшестващите измерването 2-3 месеца. Изключително важно е НbA1c да се изследва в сертифицирана лаборатория и по международно валидиран

метод, тъй като иначе са възможни различни неверни резултати. Необходимо е да се отчита и наличието на евентуална анемия или хемоглобинопатии, които могат да опорочат резултата.

Корелацията между нивата на гликирания HbA1c и среднодневната гликемия е показана в табл. 11.

Цел на метаболитния контрол:

- HbA1c < 6.5% – при лица с очаквана голяма продължителност на живот, нисък риск от хипогликемии и липса на тежки коморбидности

- HbA1c < 7.0% – в общия случай

- HbA1c < 7.5-8.0% при лица с очаквана малка продължителност на живот, чести хипогликемии и тежки коморбидности.

Таблица 11. Нива на гликирания HbA1c и среднодневна гликемия

Нemoglobin A1c (%)	Кръвна захар (mmol/l)
6	6.3
7	9.0
8	10.0
9	11.5
10	13.1
11	15.0
12	16.5
13	18.5

Повишено внимание при интерпретацията на стойностите на HbA1c поради възможност за неверни резултати изискват следните ситуации:

- Патологичните хемоглобини (HbS, HbC, HbF, HbE) могат да интерферират с измерването и налагат ползването на специални китове.

- Промени в преживяемостта на еритроцитите при хемолитични анемии, малария, големи кръвозагуби или кръвопреливания – в този случай да се ползва основно плазмената гликемия.

- Възрастово обусловено повишение в нивата на HbA1c.

- Бързо изявяващ се захарен диабет тип 1, при който не е минало достатъчно време за постигане на промени в гликирания хемоглобин.

От голямо значение е методиката на изследване на гликирания хемоглобин – засега като *референтна се прилага DCCT-стандартизираната*. В момента се разработват и нови стандарти, съчетаващи мас-спектрометрия с течна хроматография.

Изследване на имунореактивен инсулин (IRI)

Международно утвърдено е измерването на IRI сутрин на гладно. Различните лаборатории дават **референтни стойности до 12-16 UI/l**.

Съчетаното измерване на КЗ и IRI сутрин на гладно позволява да се изчисли индексът на инсулинова чувствителност – **HOMA-IR индекс**.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{КЗ в mmol/l} \times \text{IRI в UI/l}) / 22.5$$

Норма < 2.0

Повишените стойности на HOMA-IR показват наличие на инсулинова резистентност и могат да се разглеждат като най-чувствителен показател за откриването ѝ. Трябва да се има предвид, че вариациите при един и същ индивид в различни дни могат да достигнат 30% от стойността на HOMA-индекса.

Измерването на IRI в хода на глюкозно обременяване не е достатъчно стандартизирано. Счита се, че *увеличение с повече от 8 пъти спрямо изходната стойност* или *надхвърляне на 1 UI/kg телесно тегло* също показва патологично висока секреция на инсулин в хода на обременяването. Пиковата стойност обикновено е на 30 минута, но при част от пациентите с нарушена гликемия тя е на 60-а минута.

Изследване на С-пептид

С-пептидът се секретира от панкреасните бета-клетки едновременно с инсулина. Така той се ползва за оценка на инсулиновата секреция и е особено полезен в случаите, когато е прилаган екзогенен инсулин (тогава IRI е повишен). Обикновено се изследват **базални нива – С-пептид < 0.5 pmol/ml** предполага абсолютен инсулинов дефицит (**ЗД тип 1**).

Основните *клинични показания за определяне на серумния С-пептид* са:

– оценка на инсулиновата секреция и остатъчна бета-клетъчна функция при диабетици (оценка на ремисионна фаза, ДД тип 1 и тип 2, пациенти след панкреатектомия);

- диагностика на инсулин-индуцираната хипогликемия;
- диагностика на ендогенната хиперинсулинемия.

За оценка на стимулираната секреция на С-пептид може да се проведе **тест с глюкагон** (с ниска клинична стойност). Прилага се 1 mg глюкагон i.v., разтворен в 10 ml NaCl. Противопоказание за извършването на теста е наличието на феохромоцитом или тежко интеркурентно заболяване (инфекция, миокарден инфаркт и други). Стойностите на С-пептида се отчитат на 0 и 6-а минута. Изходни стойности > 1.8 ng/ml доказват нормална бета-клетъчна функция, такива под 0.7 ng/ml предполагат тежък инсулинов дефицит. Съответните стойности след стимулацията с глюкагон са > 2.9 ng/ml за запазена бета-клетъчна функция и < 1.0 ng/ml – за дефицит.

Автоантитела срещу панкреасни антигени

В рамките на диагностиката на автоимунния захарен диабет (тип 1 или тип LADA) могат да се изследват следните антитела:

1. Островноклетъчни цитоплазмени антитела (*ICA*)
2. Антиинсулинови антитела (*IAA*)
3. Антитела срещу декарбоксилазата на глутаминовата киселина – *анти-GAD65* антитела
4. Антитела срещу тирозинфосфатазите – инсулинома 2 асоциирани автоантитела (*IA-2A*)
5. Антитела срещу цинк-транспортен 8 (*ZnT8*) – въведени наскоро в клиничната практика.

Чувствителността на антителата за улавяне на автоимунен (тип 1) диабет се колебае от 60% (*IAA*, *IA-2A*) до 80% (анти *GAD*, *ICA*), а специфичността им надхвърля 95%. Препоръчва се **едновременно изследване** на *IA-2A*, *GAD65* и *ZnT8* – антитела, тъй като самостоятелното приложение на *GAD65* улавя около 20-25% от случаите на автоимунен диабет, докато **комбинираният панел от автоантитела** – в над 90%. Това има смисъл и за откриване на рискови индивиди за развитие на ЗД тип 1, при които в бъдеще ще бъде възможна профилактика посредством специфични ваксини.

Венозен глюкозотолерансен тест

Този тест се провежда при лица, при които по различни причини не може да се проведе пероралното обременяване (тежко

общо заболяване, тежък Дъмпинг-синдром и други). Той позволява да се оценят и двете фази на инсулинова секреция – ранна и късна.

Съществуват две модификации на този тест – кратък и дълъг. **Краткият тест** се използва за оценка на първата бърза фаза на инсулинова секреция.

Стандартният венозен глюкозотолерансен тест изисква вливане на 0.33 g/kg телесно тегло глюкоза за няколко минути с отчитане на серумните нива на глюкозата и инсулина през кратки интервали (0, +1, +3, +10, +30, +60 мин) за до 4 часа. Сумата от инсулинемията на 1-ва и 3-та минута се ползва за оценка на първата фаза на инсулиновата секреция, а сумата от 30-а и 60-а минута – на бавната фаза. При здравите лица серумният инсулин следва да надхвърли 100 mU/l по време на бързата фаза. Стойности < 50 mU/l предполагат значимо отслабване на тази фаза. Многобройните измервания позволяват построяване на различни криви и оценка на площта под кривите, както и изчисляване на коефициенти на инсулинова чувствителност (SI), глюкозна ефективност (SG) и константа К. Този тест днес се прилага много рядко.

Изследвания за гестационен диабет

Гестационният диабет е захарен диабет, възникнал по време на бременност. Обхваща около 7% от всички бременности.

Задължително е измерване на КЗ сутрин на гладно на всички бременни жени в рамките на първата пренатална консултация и един път през 1-2 месеца по време на бременността. **Задължително е скринирането при първа възможност на високорисковите жени** – при наличие на един от посочените по-долу критерии:

1. Изразено затлъстяване ($ИТМ > 32 \text{ kg/m}^2$)
2. Анамнеза за предшестваш гестационен диабет, нарушен глюкозен толеранс или глюкозурия
3. Фамилност за ЗД.

Ако първото глюкозно обременяване даде отрицателен (нормален резултат), е уместно то да се повтори до 4 седмици по-късно.

Нискорисковите жени, при които не се препоръчва ОГТТ, са:

1. Възраст < 25 год.
2. Нормално телесно тегло преди забременяване

3. Няма диабет при роднини по първа линия
4. Няма анамнеза за предшестващо глюкозно нарушение или
5. Няма анамнеза за акушерски аномалии.

Скринингът за гестационен диабет се осъществява с помощта на *глюкозно обременяване, обикновено около 24-28-а гестационна седмица.*

Жените с междинен риск (не попадат в ниско- или високорисковата група) се скринират между 24-а и 28-а гестационна седмица.

У нас е възприет **едностъпалният тест със 75 g глюкоза (по СЗО).**

В табл. 12 са дадени критериите за поставяне на диагнозата гестационен диабет според критериите на Българското дружество по ендокринология (2013 г.).

Таблица 12. Критерии за поставяне на диагнозата „гестационен диабет“ според СЗО и ADA

КЗ, mmol/l	Тест със 75 g
На гладно	≥ 5.1
1-ви час	≥ 10.0
2-ри час	≥ 8.5

При жени, които понасят трудно глюкозното обременяване, е възможно тестът да се проведе с **50 g. Стойност на КЗ на 1-вия час ≥ 7.8 mmol/l** се разглежда като абнормна.

При жените с гестационен диабет **пероралното обременяване следва да се повтори 6 седмици след родоразрешението.** Тогава обаче се ползват обичайните критерии на СЗО (КЗГ ≥ 7.0; КЗ 120' ≥ 11.1 mmol/l), а не специфичните за бременност. Използването на гликирания хемоглобин за поставяне на диагноза захарен диабет не се препоръчва по време на бременност.

Изследвания при хипогликемии и хиперинсулинемия

Хипогликемии при захарен диабет

За да се приеме наличието на хипогликемия при захарен диабет, е необходимо на фона на насочващи симптоми да се изме-

ри КЗ < 3.9 mmol/l (евентуално с невроглюкопенични симптоми). Първите симптоми на хипогликемията се изявяват още при КЗ < 3.3-3.5 mmol/l и тогава са предимно адренергични. Адренергичната симптоматика (сърцебиене, треперене, изпотяване и т.н.) без невроглюкопенични симптоми (промени в поведението и съзнанието) и без измерени нива на кръвна захар не могат да бъдат ползвани за поставяне на диагноза хипогликемия. Възможностите за документиране на хипогликемиите са представени в табл. 13.

Таблица 13. Видове хипогликемии според това дали пациентът е усетил симптоми и дали е била измерена КЗ

	Типични симптоми	КЗ ≤ 3.9 mmol/l
Документирана симптоматична хипогликемия	+	+
Безсимптомна хипогликемия	-	+
Вероятна симптоматична хипогликемия	+	Не е измерена
Относителна хипогликемия	+	-

Хипогликемия на гладно при здрави лица се приема при КЗ < 2.5 (2.8) mmol/l след нощен глад. На гладно разликите в КЗ между артериална, венозна и капилярна кръв се заличават.

При захарен диабет най-честите причини за хипогликемия включват пропускане на хранения, предозиране на лекарствата, прекомерна физическа активност, употреба на алкохол, наслагване на бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, хипокортицизъм или прием на глюкозопонижаващи медикаменти.

Хипогликемии при недиабетици. Изследвания за инсулином

По своята същност хипогликемиите биват **органични и функционални**, възникващи **на гладно или след нахранване**. Хипогликемията на гладно може да бъде симптом на самостоятелно заболяване, докато тази след нахранване обикновено е вторична при друго основно заболяване. В табл. 14 са изброени най-честите причини за двата вида хипогликемии.

Таблица 14. Най-чести причини за хипогликемии в гладно и постпрандиално състояние

На гладно		След нахранване
С хиперинсулинемия	Без хиперинсулинемия	
Свръхдоза инсулин	Чернодробна недостатъчност	Дъмпинг-синдром
Свръхдоза СУП	ХБН, анорексия	Функционална
Инсулином	Хипокортицизъм	ЗД тип 2
Антитела срещу инсулиновия рецептор	Употреба на алкохол	Употреба на алкохол
	Салицилати, бета-блокери	

При индивиди в добро здраве в идеалния случай разграничаването на инсулиновата хипогликемия от такава по друг механизъм се извършва чрез изследване на плазмената глюкоза, инсулина, С-пептида и евентуално проинсулина и бета-хидроксимаслената киселина по време на епизод със спонтанна хипогликемия. Тогава се прилага и 1 mg глюкагон и се проследява отговорът на глюкозата. В подкрепа на ендегенния хиперинсулинизъм са следните показатели по време на хипогликемията: глюкоза < 3 mmol/l, инсулин > 3 mIU/l, С-пептид > 0.2 pmol/l, проинсулин > 5 pmol/l. Повишението на глюкозата с над 1.4 mmol/l при стойност на хидроксibuтирата под 2.7 mmol/l след теста с глюкагон означава, че хипогликемията е опосредствана от инсулин или ИРФ-1 и гликогенните резерви на черния дроб са запазени.

Ако пациентът не получи спонтанна хипогликемия, тя може да бъде активно провокирана с **теста с гладуване**. Инсулиновата секреция при инсулином (тумор от панкреасните β-клетки) не се поддава на обратната регулация от нивата на КЗ, т.е. не е глюкозозависима. Обратно, при функционална хипогликемия инсулинемията намалява пропорционално на кръвнозахарните нива. За доказателствен при инсулином се счита **тестът с гладуване**. Обикновено при инсулином (в > 2/3) хипогликемия с типичните клинични симптоми настъпва до 24-ия час; отсъствието ѝ до 48-ия час не е типично за инсулином.

Тест с гладуване

Техника на провеждане. При съмнение за дефектна контрарегулация е уместно преди гладуването да се измерят серумни нива на кортизола, растежен хормон или глюкагон. Тестът започва след нощна почивка и може да продължи до 72 часа. В това

време пациентът може да приема вода и на 3 часа се мониторира нивата на КЗ и С-пептида (и/или IRI). В случай, че се появят симптоми, насочващи към хипогликемия, те се определят по време на клиничните оплаквания. При доказване на $K3 < 2.5 \text{ mmol/l}$ заедно с клинични симптоми или на две поредни измервания на такива стойности, но без симптоматика, тестът може да се прекрати.

Тълкуване на теста с гладуване

За патогномонично при органична хиперинсулинемия се счита съчетанието от ниска КЗ ($< 2.5 \text{ mmol/l}$) и висок проинсулин ($> 5 \text{ pmol/l}$), С-пептид ($\geq 200 \text{ pmol/l}$) или инсулин ($IRI > 3 \text{ UI/l}$). Най-ниска е диагностичната стойност на инсулинемията, най-висока – на проинсулина. При наличие на инсулином тестът се позитивира при 75% от пациентите още на 24-ия час, а при 90-95% – на 48-ия час.

Съотношенията инсулин/глюкоза, проинсулин/инсулин и проинсулин/глюкоза не са по-добри диагностични показатели. Ползва се индексът на Файанс: инсулин (mIU/l) / глюкоза (mg/dl) > 0.3 е съмнителен за органична хиперинсулинемия.

Нисък С-пептид при висок серумен IRI предполага инсулинова интоксикация. Злоупотребата със СУП води до повишаване и на двете концентрации. Нива на СУП или глиниди могат да се измерят в урината.

Следва да се има предвид, че органичната хиперинсулинемия не означава задължително инсулином. Налице е възможност за незидиобластоза (хиперплазия на ектопични бета-клетки по хода на гастроинтестиналния тракт). В тези случаи се прави калциева стимулация на инсулиновата секреция, която се отчита посредством катетеризиране на мезентериалните артерии (у нас не се прави!).

Стимулационни тестове на инсулиновата секреция

Пероралното обременяване с глюкоза (ОГТТ) няма място в диагностиката на инсулинома, тъй като секрецията на инсулин не е глюкозозависима. *Ниските нива на HbA1c също не са диагностичен критерий.*

Тест с глюкагон

Той се провежда в случай на диагностични затруднения. Противопоказан е при съмнение за феохромоцитом, както и при тежки интеркурентни заболявания.

Техника на провеждане: Глюкагонът стимулира физиологично инсулиновата секреция. Прилага се 1 mg глюкагон i.v. и на всеки 5 минути в продължение на 15 мин се проследяват концентрациите на IRI.

Тълкуване: Нива на IRI > 130 UI/l предполагат наличие на инсулином. Само ½ от пациентите с инсулином реагират на този тест. При част от пациентите продължаващото отделяне на инсулин може да доведе до късна хипогликемия (около 60-а минута), което налага включване на глюкозен разтвор, след като се вземат пробите на 15-а минута. Неприятен страничен ефект на глюкагона е гаденето.

Съотношение проинсулин/инсулин

Нормално серумните концентрации на проинсулина съставляват < 20% от тези на IRI. При инсулиноми те надхвърлят 30% и могат да достигнат до 90%. Измерването на проинсулина представлява лабораторен проблем и е неспецифично при състояния на инсулинова резистентност и хиперинсулинемия в рамките на метаболитния синдром.

Локализационна диагностика при съмнение за инсулином

Прилагат се КТ, МРТ, позитронно-емисионна томография, радиоизотопни изследвания. Обещаващ метод е трансгастралната ендоскопска ехография на панкреас. В чужбина се оценява и стимулирана с калциева инфузия инсулинова секреция, като се отчитат нива в предварително канюлираните мезентериални съдове.

Препоръчвана литература

1. Ангелова-Гатева, П., Г. Дашев, М. Андреев и сътр. Диагностично-терапевтичен справочник по ендокринология. Зуница, София, 2000, 231 с.
2. Боянов, М. В. Христов (ред.). Функционална диагностика в ендокринологията. Гама Едвъртайзинг, София, 2009, 191 с.
3. Българско дружество по ендокринология. Методични указания по захарен диабет. София, 2013.
4. Еленкова, А., С. Захаријева. Ендокринни хипертонии от надбъбречен произход: съвременен диагностичен и терапевтичен подход. – Наука Ендокринология, 2, 2008, 4, 157-163.
5. Захаријева, С. Заболявания на надбъбречните жлези. Парадигма, С., 2012, 533 с.

6. Кирилов, Г., Б. Лозанов. Клинико-лабораторна стратегия за преценка на тиреоидния статус. – *Ендокринология*, 7, 2002, 3, 4-14.
7. Кирилов, Г. Хормонална и функционална диагностика на ендокринните заболявания. *Парадигма*, София, 2012, 361 с.
8. Коев, Д. (ред.). *Диагностика на ендокринните заболявания. Медицина и физкултура*, София, 1988, 236 стр.
9. Коев, Д. (ред.). *Клинична ендокринология*, София, 1994, 450 стр.
10. Колебинов, Н. Функционално изследване на ендокринната система. – В: *Функционална диагностика на вътрешните болести*. Белоев, Й. (ред.), *Медицина и физкултура*, София 1989, стр. 169-198.
11. Кръстев, З. (ред.). *Вътрешна медицина*, София, 2005, 461-526.
12. Лозанов, Б. Съвременни методи и подходи в тиреоидната диагностика. – *Ендокринология*, 4, 1999, 2, 49-58.
13. Лозанов, Б. (ред.). *Ендокринология*, София, 2000, изд. Тилиа, 1100 с.
14. Робева, Р. Хипооваризъм. – *Наука Ендокринология*, 2, 2008, 1, 13-17.
15. Танкова, Ц., Л. Даковска, Г. Кирилов, Д. Коев. Венозен глюкозотолерансен тест и анти-GAD 65 антитела в диагнозата на типа на захарния диабет. – *Ендокринология*, 5, 2000, 2, 32-38.
16. Янева, М. Съвременни методи за скрининг за синдром на Кушинг – слюнчен кортизол в полунощ. – *Наука Ендокринология*, 1, 2007, 2, 79-82.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. – In: *Clinical practice recommendations 2009*. *Diab Care* 2009;32(suppl. 1): S13-S62.
18. American Diabetes Association. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. – In: *Proceedings of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus*. *Diab Care* 2007;30(suppl. 2): S251-S262.
19. Camaco PM, Gharib H, Sizemore GW (eds.). *Evidence-based endocrinology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007, 292 pg.
20. DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. (eds.). *International textbook of Diabetes mellitus*. 3rd edition. John Wiley and Sons Ltd., 2004, Chichester.
21. Gardner DG, Shoback D. (eds.) *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th edition, 2007, The McGraw-Hill Companies, Inc., 975 p.
22. Hall JE, Nieman LK (eds.). *Handbook of diagnostic endocrinology*. Humana Press, Totowa, NJ, 2003, 358 p.
23. Jialal I, Winter WE, Chan DW (eds.). *Handbook of diagnostic endocrinology*. AACC Press, Washington, USA, 1999, 275 p.
24. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. *Harrison's principles of Internal medicine*. McGraw-Hill, New York, USA, 2005, pg. 2067-2334.
25. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.). *Williams Textbook of endocrinology*, 11th edition. Saunders, 2007.
26. Bollheimer C, Büttner R, Girlich C. *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Schäffler A. (ed.), Springer Verlag, Heidelberg, 2009, 167 p.
27. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):309-20.

Съкращения

IGF-1	–	инсулиноподобен растежен фактор-1
IRI	–	имунореактивен инсулин
fT3 или fT4	–	свободни фракции на T3 или T4
T3	–	трийодтиронин
T4	–	тетрайодтиронин = тироксин
АДХ	–	антидиуретичен хормон
АКТХ	–	адренокортикотропен хормон
ГнРХ	–	гонадотропен рилизинг хормон
ЗД	–	захарен диабет
ИД	–	инсипиден диабет
КРХ	–	кортикотропен рилизинг хормон
ЛХ	–	лутеинизиращ хормон
ОГТТ	–	перорален глюкозотолерансен тест
П	–	прогестерон
Прл	–	пролактин
РХ	–	соматотропен (растежен) хормон
РХ-РХ	–	соматотропен рилизинг хормон, рилизинг хормон на растежния хормон
ТСХ	–	тиреостимулиращ хормон
ТРХ	–	тиреотропен рилизинг хормон
ФСХ	–	фоликулостимулиращ хормон

Фактори за превръщане на мерните единици при някои хормонални изследвания

Растежен хормон (РХ)	1 $\mu\text{g/l}$ (1 ng/ml) = 3 IU/l (2-2.6 IU/l по старите стандарти)
Пролактин	1 $\mu\text{g/l}$ = 21.2 mIU/l
АКТХ	1 pg/ml = 4.54 pmol/l
Кортизол	1 $\mu\text{g/dl}$ = 27.6 nmol/l
Алдостерон	1 ng/dl = 27.7 pmol/l
Плазмена ренинова активност	1 ng/ml/h = 12.8 pmol/min
Активен ренин	8.2 mIU/l = 5.2 ng/l
Адреналин	1 μg = 5.5 nmol
Норадреналин	1 μg = 5.9 nmol