

Надбъбречни болести

Целта на тази статия е да запознае клиницистите с новите и клинично значими промени в областта на надбъбречните заболявания от последните 18 месеца. Статията е базирана на всички статии, публикувани в сериозни ендокринологични и медицински издания между декември 2009 г. и май 2011 г. Селекцията на публикациите е извършена от 15 ендокринологи, специалисти по надбъбречни заболявания. Селектираните публикации се отнасят до: 1) нови патофизиологични открития; 2) важни клинични въпроси; и 3) диагностиката и терапията на надбъбречните заболявания. Включени са кортикалните и медуларните надбъбречни заболявания.

Мутации при първичен алдостеронизъм

Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. *K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science* 2011; 331:768–772.¹

Първичният алдостеронизъм се характеризира с вегетативна хиперсекреция на алдостерон, независимо от ренин-ангиотензиновата система и K^+ , основните алдостеронови секретagoзи в норма.² Пациентите с първичен алдостеронизъм имат хипертония, повишено ниво на циркулиращия алдостерон и понижена плазмена ренинова активност. Двете най-чести причини за първичен алдостеронизъм са едностранен алдостерон-продуциращ аденом и идиопатичен хипералдостеро-

низъм с двустранна надбъбречна хиперплазия. Основният неразрешен проблем е причината за вегетативната клетъчна пролиферация и алдостероновата продукция при алдостерон-продуциращ аденом.

Синтезът на алдостерон и клетъчната пролиферация в зона glomerulosa нормално се регулират от следните процеси. В нормалните гломерулозни клетки мембранният потенциал на покой се реализира чрез активността на калиевите каналчета. Гломерулозните клетки имат висока калиева проводимост в покой, която индуцира силно негативен мембранен потенциал; клетките са хиперполяризираны. Повишението на екстрацелуларните K^+ йони или експозицията на ангиотензин II затваря калиевите каналчета и деполяризира клетъчната мембрана. Мембранната деполяризация активира волтаж-зависимите калциеви каналчета, което води до повишение на вътреклетъчната концентрация на Ca^{2+} , което пък на свой ред повишава експресията на ензими, участващи в продукцията на алдостерон, и активира клетъчната пролиферация.

Основни резултати

Choi et al.¹ показаха за първи път, че мутациите на калиевите каналчета при човешки алдостерон-продуциращ аденом индуцират вегетативна надбъбречна гломерулозна клетъчна пролиферация и алдостеронова хиперсекреция. При 40% от алдостерон-продуциращите аденоми се установяват една или две мутации (L168R и G151R) на калиевото каналче KCNJ5. Електрофизиоло-

гични проучвания показаха, че мутиралите каналчета губят възможността за инхибиция от Ba^{2+} и от мембранна деполяризация поради повишената им проводимост за Na^+ . Следователно, мутиралите калиеви каналчета KCNJ5 провеждат Na^+ , а не K^+ . Поради абнормното постъпване на Na^+ в клетките настъпва хронична мембранна деполяризация, която води до конститутивна алдостеронова продукция и продължителна гломерулозна клетъчна пролиферация. Choi et al. съобщават и за друга мутация на KCNJ5 (T158A) в една фамилия (баща и две дъщери, на възраст 4 и 7 години) с тежък Менделов хипералдостеронизъм, характеризиращ се с масивна двустранна надбъбречна хиперплазия, изискваща адrenaлектomia.

Клинично значение

Първичният алдостеронизъм се среща при около 8% от пациентите с хипертония и при около 20% от пациентите с медикаментозно резистентна хипертония.² Около 50% от пациентите с първичен алдостеронизъм имат алдостерон-продуциращ аденом. В свое проучване Choi et al.¹ показаха, че мутациите на калиевите каналчета могат да са важна причина за хипертонията при хора. Този факт е от изключително клинично значение, тъй като сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност е много по-висока при първичен алдостеронизъм в сравнение с есенциална хипертония.³ Резултатите от проучването на Choi et al. демонстрират генетичната причина за алдостерон-продуциращите аденоми, която може да доведе до разработване на нови подходи за превенция и

терапия на това заболяване. Мутациите на каналчетата са важни патофизиологични причини за развитие на ендокринни неоплазии изобщо, а механизмът на мутацията на KCNJ5 (трансмембарен транспорт със субституция на K⁺ с Na⁺) вероятно е свързан с бенигната природа на тези тумори.

Резултатите на Choi et al.¹ допълват знанията ни за генетичните причини за първичния алдостеронизъм, получени от експериментални животински модели. TWIK-асоцирана киселинно-чувствителна делеция на калиевото каналче (TASK) е описана при два животински модела. TASK-каналчетата са членове на фамилията KCNK, които също създават негативен мембранен потенциал в гломерулосните клетки. Мишки с дефицит на TASK 1 имат първичен алдостеронизъм, който може да бъде потиснат с глюкокортикоиди.⁴ Мишки с двоен дефицит на TASK 1 и TASK 3 имат идиопатичен хипералдостеронизъм с двустранна надбъбречна хиперплазия.⁵ Наскоро бе доказано, че гените, регулиращи денонощния ритъм, регулират и стероидогенезата. Комбинираният дефицит на гените *Cry 1* и *Cry 3* води до развитие на първичен алдостеронизъм с конститутивна свръхекспресия на 3-β-хидроксистероид-дехидрогеназата, която в норма е под негативен транскрипционен контрол на биологичния часовник.⁶

Минералкортикоидни рецептори при сърдечни заболявания

Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, Funder JW 2009 *Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. Hypertension* 54:1306–1312.

Минералкортикоидни рецептори се експресират в кардиомиоцитите, а активацията на сърдечните минералкортикоидни

рецептори е свързана с тъканно увреждане при сърдечна недостатъчност и след миокарден инфаркт.⁸ Антагонистите на минералкортикоидните рецептори понижават смъртността при сърдечна недостатъчност и след преживян миокарден инфаркт, добавени към конвенционалната терапия.^{9, 10} И кортизолът, и алдостеронът могат да активират минералкортикоидните рецептори, но все още не е известно дали глюкокортикоидите могат да активират сърдечните минералкортикоидни рецептори и да предизвикат тъканно увреждане след миокарден инфаркт, а ако е така – дали терапията с агонисти на минералкортикоидните рецептори може да осигури сърдечна протекция?

Mihailidou et al.⁷ се опитват да дадат отговор на този въпрос в условия на експериментален миокарден инфаркт с помощта на модел на исхемия-реперфузия при плъх. Кортизол (глюкокортикоид-рецепторен агонист), дексаметазон (чист глюкокортикоид-рецепторен агонист) и алдостерон (минералкортикоид-рецепторен агонист) в еднаква степен повишават размера на инфаркта и апоптотичния индекс. Тези промени се предотвратяват при приложение на минералкортикоид-рецепторния антагонист спиронолактон и на темпол – медукамент, свързващ кислородните радикали. Спиронолактон в монотерапия, в отсъствие на агонист, редуцира инфарктната зона и апоптотичния индекс под изходната исхемия-реперфузия. Спиронолактон не само блокира активирания минералкортикоидни рецептори в сърцето, но и има протективен ефект по отношение на сърдечните минералкортикоидни рецептори в отсъствие на ендогенен агонист в този експериментален модел.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B,

for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.¹¹

Основни резултати

Имат ли тези данни значение за терапията на сърдечните заболявания при хора? Zannad et al.¹¹ изследват този въпрос при 2737 пациенти със сърдечна недостатъчност функционален клас II по NYHA (фракция на изтласкване ≤35%) и лека симптоматика, рандомизирани към терапия с минералкортикоид-рецепторния антагонист еплеренон 50 mg или плацебо в двойно-сляпото клинично проучване EMPHASIS-HF. Основен критерий на проучването е сърдечно-съдовата смъртност или първата хоспитализация за сърдечна недостатъчност; той е настъпил при 18% от пациентите в групата на еплеренон и при 26% от пациентите на плацебо (P<0.001). Проучването е прекратено преждевременно, на 21 месец. Еплеренон значително понижава риска за настъпване на смърт или хоспитализация при пациенти със систолна сърдечна недостатъчност и леки симптоми в сравнение с плацебо.

Клинично значение

И алдостеронът, и кортизолът играят важна роля в патофизиологията на сърдечната недостатъчност. Наблюдава се свръхекспресия на минералкортикоидните рецептори при сърдечна недостатъчност и това допринася за развитие на сърдечна фиброза. Дори пациентите с лека сърдечна недостатъчност имат повишено ниво на циркулиращия алдостерон и на кортизола, независимо от терапията с ACE-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери и/или бета-блокери. Само 19 пациенти трябва да бъдат лекувани, за да бъде предотвратен един първичен инцидент; антагонистите

на минералкортикоидните рецептори са терапия на първи избор дори при пациентите с лека сърдечна недостатъчност. Освен това, данните, представени от Mihailidou et al.,⁷ потвърждават хипотезата за ранен старт на терапията с минералкортикоид-рецепторен антагонист след миокарден инфаркт с цел ограничение на тъканното увреждане. Резултатите насърчават провеждането на още клинични проучвания при хора, които да установят дали терапията с минералкортикоид-рецепторни антагонисти рано след миокарден инфаркт може да ограничи тъканното увреждане. Резултатите от проучвания при животни и хора показват важното място на минералкортикоидните рецептори в патофизиологията на сърдечното структурно увреждане и потенциала за ограничение на това увреждане с минералкортикоид-рецепторни антагонисти.

Феохромоцитом/ параганглиом

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA* 2010; 304:2611–2619.¹²

Феохромоцитомите и симпатиковите параганглиоми са хромафинноклетъчни тумори с произход от нервните гребени, които се развиват от надбъбречната медула или екстраадреналните симпатикови параганглии и често секретират катехоламини.¹³ Тези тумори могат да възникват спорадично или като част от наследствени тумор-

ни синдроми. 1–10% от привидно спорадичните феохромоцитомы и 30–50% от привидно спорадичните параганглиоми имат генетична генеза.¹⁴ Генетичният скрининг включва множествена ендокринна неоплазия тип 2 (RET; само за феохромоцитомы), болест на von Hippel Lindau (VHL), неврофиброматоза (NF1) и сукцинил-дехидрогеназа (SDHB, SDHC и SDHD). Имайки предвид тези данни, генетичният скрининг вероятно трябва да бъде препоръчан при всички пациенти с параганглиом; стойността на скрининговите тестове при феохромоцитом е по-ниска. Остава неразрешен въпросът дали трябва да се извършват рутинни генетични тестове при пациенти с привидно спорадичен феохромоцитом.

TMEM127 е ген, кодиращ протеин с три трансмембранни домена, свързан с регулацията на mTOR сигнален комплекс (таргет на рапамицин), който е важен за синтеза на протеини и преживяемостта.¹⁴ Зародишна мутация на FP/TMEM127 е установена и при фамилен, и при спорадични феохромоцитомы. Мутациите са свързани със значително понижена експресия на протеина. Загубата на дивия ален (загуба на хетерозиготност) в туморната ДНК представлява загуба на тумор-супресорен ген TMEM127. Загубата на тумор-супресорен ген е свързана с очакване за стимулиране на туморния растеж.

Основни резултати

Yao et al.¹² изследват 990 проби от пациенти с феохромоцитом и параганглиом без мутации в други гени; 55 проби са изследвани за TMEM127. 19 мутации (2%) са установени при 20 независими фамилии. Средната възраст на развитие на тумора, асоцииран с мутация на TMEM127, е 43 години – подобна на тази при спорадичните форми. Мутациите се установяват само при пациенти с феохромоцитом,

но не и при параганглиом. Повече от 30% от носителите на мутация се представят със спорадично-изявени феохромоцитомы след 40-годишна възраст.

Клинично значение

Въз основа на тези резултати скринингът на FP/TMEM127 може да бъде препоръчан при пациенти с феохромоцитом, представящ се на по-късна възраст – особено, но не само при двустранно засягане.

Тъканни маркери за адренокортикален карцином

Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S, Saeger W, Bertherat J, Allolio B, Fassnacht M 2010 High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E161–E171.¹⁵

Надбъбречните тумори са сред най-честите тумори при човека – около 4% в популацията над 50-годишна възраст.¹⁶ Адренокортикалните карциноми и метастазите представляват 5–10% от тези тумори (надбъбречната жлеза е четвъртото най-типично място за метастазиране на злокачествените тумори). Диференциацията на нефункционалните адренокортикални тумори от метастазите на екстраадренален злокачествен тумор или несекреторен феохромоцитом е клинично предизвикателство. Поради широката хистологична хетерогенност прецизното тъканно типизиране на адренокортикалните тумори е голям диагностичен проблем и често не позволява поставяне на окончателна диагноза и определяне на произхода на тумора. Необходимо е откриването на имунохистохимични маркери за поставяне на правилна диагноза при тези тумори, но това също е свързано със затруднения.

Стероидогенният фактор 1 (SF-1) е транскрипционен фактор, който играе ключова роля в развитието на стероидогенните тъкани, регулацията на стероидната биосинтеза и патогенезата на адренокортикалния карцином.

Основни резултати

Експресията на SF-1 е изследвана при 167 адренокортикални карциноми, 52 адренокортикални аденони, 6 нормални надбъбречни жлези и 73 неопластични нестероидогенни тъкани, а така също и при независима коркорта от 33 адренокортикални карциноми и 58 адренокортикални аденони. Всичките 73 неадренокортикални тумори са SF-1 негативни, докато SF-1 се експресира в 100% в нормалните надбъбречни жлези и доброкачествени тумори и в 98% от адренокортикалните тумори. Експресията на SF-1 за диференциране на адренокортикални от нестероидогенни тумори има чувствителност 98.6%, специфичност – 100%, позитивна предиктивна стойност – 100%, негативна предиктивна стойност – 97.3%. Освен това, експресията на SF-1 е количествено асоциирана с лош клиничен изход при адренокортикален карцином.¹⁵

Клинично значение

Към момента SF-1 е най-добрият маркер за адренокортикалните тумори и вероятно ще заеме място в рутинната диагностика на тези тумори.

Функции на zona reticularis

Ghayee HK, Rege J, Watumull LM, Nwariaku FE, Carrick KS, Rainey WE, Miller WL, Auchus RJ 2011 *Clinical, biochemical, and molecular characterization of macronodular adrenocortical hyperplasia of the zona reticularis: a new syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 96:E243–E250.¹⁷

Zona reticularis в надбъбречна-

та жлеза е стероидогенна зона в надбъбречната кора и е отговорна за синтеза и секрецията на „надбъбречните андрогени“ дехидроепиандростерон (DHEA) и неговата сулфатна форма (DHEA-S) и андростендион.¹⁸ Повишената продукция на DHEA и неговия метаболизъм до андрогенни прекурсори води до адренархе, обикновено около 7–8-годишна възраст, предшествайки пубертета. Секрецията на DHEA и DHEA-S се повишава по време на пубертета, с пик в млада възраст и бавна регресия и „андропауза“ при възрастните.¹⁸

Основни резултати

Gayhee *et al.*¹⁷ съобщиха за първия клиничен случай на макронодуларна хиперплазия на zona reticularis, потвърден чрез изследване на ензимната активност, експресията на mRNA и идентификацията на протеините. Пациентът е 29-годишен бял мъж с 6-годишна анамнеза за двустранно увеличение на надбъбречната жлеза, открито инцидентно на компютърна томография по повод на нефролитиаза. Няма данни за синдром на Кушинг или хиперандрогенизъм. При пациента е извършена двустранна адrena-лектомия по повод на тревожно нарастване на надбъбречната жлеза със структурна хетерогенност при образно изследване и резистентен гастрорезофагеален рефлукс. Хистологично туморът представлява макронодуларна адренокортикална хиперплазия.

Данните от хормоналните изследвания на пациента показват, че плазменото ниво на кортизола в началото, косинотропин-стимулираното и дексаметазон-супресираното ниво на кортизола и нивото на свободния кортизол в урината са нормални, както и нивата на циркулиращите 11-деоксистероид, 17-хидроксипрогестерон, тестостерон и АСТН. Изходните нива на DHEA, DHEA-S,

17-хидроксипрогестерон и андростендион са значително повишени и не се повлияват от супресия с дексаметазон 2 mg дневно за 4 дни.

Туморът показва АСТН-независима продукция на 19-С стероиди и ензими, необходими за синтеза на DHEA и DHEA-S. Надбъбречните 19-С стероиди допринасят в малка степен за продукцията на тестостерон.

Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3βHSD2. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E31–E39.¹⁹

Основни резултати

Topor *et al.*¹⁹ изследват регулацията на функцията на zona reticularis и показват за първи път, че кортизолът стимулира силно продукцията и секрецията на DHEA в човешки надбъбречни клетки чрез инхибиция на активността на 3β-хидроксистероид-дехидрогеназата тип 2. Това става при физиологични концентрации на кортизола в надбъбречната жлеза, което показва, че кортизолът вероятно участва в секрецията на DHEA при хора. Ако нивото на кортизола в надбъбречната жлеза се повиши по време на детството, този механизъм може да доведе до нормална униция на адренархе.

Клинично значение

При какви клинични условия трябва да се подозира наличието на новия синдром на хиперплазия на zona reticularis? Мъжете най-вероятно се представят с двустранно увеличаване на надбъбречните жлези и нормална динамика на кортизола, както при описания пациент.¹⁷ При жените се очаква комбинация от излишък на андрогенни хормони и двустранна надбъбречна хиперплазия, но при нормални нива на кортизола и 17-хидроксипрогестерона.

Субклиничен хиперкортизолизъм

Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2736–2745.²⁰

Субклиничният хиперкортизолизъм се определя като състояние на абнормна хормонална секреция по оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречни жлези при отсъствие на класически признаци и симптоми на синдром на Кушинг.²¹ Субклиничен хиперкортизолизъм се развива най-често при пациенти с надбъбречен инциденталом, чиято честота е 4–7% във възрастната популация. Субклиничният хиперкортизолизъм вероятно допринася за развитието на хипертония, затлъстяване, дислипидемия и остеопения/остеопороза – симптоми, характерни за възрастната популация.

При всички пациенти с надбъбречен инциденталом се препоръчва провеждане на нощен супресионен тест с 1 mg дексаметазон. Нормалната гранична стойност за кортизола при този тест е пог 5 mg/dl по данни на Националния здравен институт на САЩ, Американската асоциация на клиничните ендокринолози и Американската асоциация на ендокринните хирурзи.^{22 23} Чувствителността на теста е близка до 100%, а специфичността му е 88–95%. Съществуват няколко въпроса без отговор по отношение на клиничното значение на субклиничния хиперкортизолизъм. При пациенти с надбъбречен инциденталом предлага ли адrenaлектомията предимства в сравнение с консервативната терапия? Ползена ли е биохимичната диагноза на субклиничния хиперкортизолизъм, за да бъде предвиден отговорът на пациента към адrenaлектомията?

Основни резултати

В ретроспективно лонгитудинално проучване на, Chiodini *et al.*²⁰ 108 пациенти с надбъбречен инциденталом са проследени за период от 18–24 месеца. Диагнозата на субклиничния хиперкортизолизъм е поставена при наличие на два или повече от следните показатели: 1) ниво на свободния кортизол в урината 70 µg/24 h; 2) ниво на плазмения кортизол в 8 часа сутринта >3.0 µg/dl след приложение на 1 mg дексаметазон в 24 часа предната вечер; 3) плазмено ниво на АСТН <10 pg/ml. Адrenaлектомия е извършена при 25 пациенти със субклиничен хиперкортизолизъм и при 30 пациенти без субклиничен хиперкортизолизъм, а консервативна терапия е проведена съответно при 16 и 37 пациенти. Изследван е изходът по отношение на промените в телесното тегло, артериалното налягане, плазмената глюкоза и липопротеините с ниска плътност.

Хирургичната терапия на субклиничния хиперкортизолизъм при пациенти със случайно открит надбъбречен тумор е асоциирана със сигнификантно подобрене на телесното тегло, артериалното налягане и плазменото глюкозно ниво на гладно и профилактира влошаването на артериалното налягане, на плазменото глюкозно ниво и на LDL-холестерола.

Клинично значение

Резултатите от това проучване потвърждават концепцията, че адrenaлектомията има по-добър ефект от консервативната терапия и че биохимичната диагноза на субклиничния хиперкортизолизъм е полезна за прогнозата на отговора на пациента към адrenaлектомията. Ограничения на проучването са ретроспективният дизайн, липсата на рандомизация и малката големина на извадката. Резултатите от проучването насърчават про-

веждането на по-големи, проспективни, рандомизирани анализи на разпределението на субклиничния хиперкортизолизъм по отношение на патогенезата на множество сърдечно-съдови рискови фактори – хипертония, хиперлипидемия, метаболитен синдром и захарен диабет, при пациенти с надбъбречен инциденталом.

Mullan K, Black N, Thiraviraraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2262–2265.²⁴

Друг важен въпрос е мястото на рутинния скрининг за субклиничен хиперкортизолизъм при пациенти със захарен диабет. В клиничните препоръки за синдрома на Кушинг на Ендокринната асоциация не се препоръчва широко скриниране, освен при: 1) пациенти с надбъбречен инциденталом; 2) деца с абнормен растеж; 3) пациенти с множество прогресивни симптоми на синдрома на Кушинг; 4) пациенти с необичайни симптоми, като комбинация от остеопороза и хипертония.²⁵ По-ранни проучвания показваха разпространение на синдрома на Кушинг при диабетици около 3% (0–9.4%).²⁶

Основни резултати

Mullan *et al.*²⁴ изследват 201 пациенти от диабетна клиника, имащи поне два от следните показатели: хемоглобин A1c ≥7, индекс на телесната маса ≥25 kg/m², хипертония, и 79 контроли. Всички изследвани лица са скринирани за синдром на Кушинг. Нощните нива на кортизола в слюнката са подобни при пациентите с диабет и контролите без диабет. 47 пациенти (23%) имат ниво на кортизола в слюнката в 23 часа ≥10 pmol/l. При 35 пациенти (75%) е проведен нощен супресионен тест с дексаметазон 1 mg и 28 от тях имат нормални резултати (супресия до ≤60 pmol/l). Четирима от седемте пациенти с неус-

пешна супресия са отговорили на супресия с 2 mg дексаметазон. Останалите трима имат нормално ниво на свободния кортизол в урината. Не са се появили данни за синдром на Кушинг по време на 18-месечното проследяване.

Клинично значение

Въз основа на тези резултати не може да се препоръча рутинен скрининг за синдром на Кушинг при пациенти с диабет.

Конгенитална надбъбречна хиперплазия

Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM, Ross RJ, United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 people. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5110–5121.²⁷

Конгениталната надбъбречна хиперплазия е най-честото надбъбречно генетично заболяване, при което в 95% от случаите се откриват мутации на гена за 21-хидроксилаза.²⁸ Разпространението на тежките мутации, водещи до изява на класическата картина на конгенитална надбъбречна хиперплазия, е 1 на 12 000 живородени, а на леките мутации, водещи до некласически форми на заболяването – 1 на 2500 живородени. Глюкокортикоидната заместителна терапия има за цел да възстанови нивото на кортизола и да предотврати АСТН-зависимия андрогенен излишък, което често води до ексцесивна глюкокортикоидна експозиция. Поддържането на глюкокортикоидния баланс е трудно, тъй като нито един медикамент не може да възстанови съвсем точно нормалния генонощен кортизолов ритъм. Дори след публикацията на препоръките на Ендокринната асоциация,²⁹ няма консенсус по отношение на терапията на възрастни с

конгенитална надбъбречна хиперплазия. В препоръките са посочва необходимостта от разработване на нови терапевтични протоколи, които да минимизират глюкокортикоидната експозиция и да постигнат физиологично заместване на кортизола, и че терапията с хидрокортизон и други глюкокортикоиди е приемлива терапевтична алтернатива при възрастни.

Основни резултати

Arlt *et al.*²⁷ съобщиха резултатите от проспективно крътосано проучване с 203 възрастни пациенти с конгенитална надбъбречна хиперплазия (199 с 21-хидроксилазен дефицит; 138 жени и 65 мъже). Глюкокортикоидната терапия е вариабилна (43% преднизон, 26% хидрокортизон, 19% дексаметазон, 10% комбинирана терапия и 41% терапия на циркадния ритъм). Прекурсорните стероидни нива също са високо вариабилни, само 36% от пациентите имат нормално ниво на андростендион и 16% имат нормално ниво на 17-хидроксипрогестерон. В сравнение с общата популация, по данни на Health Survey of England, пациентите с конгенитална надбъбречна хиперплазия имат: 1) по-нисък ръст (152 *vs.* 162 cm; $P<0.0001$); 2) затлъстяване (52 *vs.* 26%; $P<0.001$); 3) повишено диастолно налягане (жени с класическа болест; 78 *vs.* 74 mmHg; $P<0.0002$); 4) хиперхолестеролемиа (46%); 5) остеопения (39%); 6) понижен фертилитет (мъже и жени, понижение до 60–67%); 7) понижено качество на живот (сигнификантно).

Клинично значение

Прогнозата при възрастните с конгенитална надбъбречна хиперплазия е лоша и само малък процент от пациентите получават специализирана терапия. Резултатите от това проучване показват, че всички възрастни с

конгенитална надбъбречна хиперплазия трябва да получат специализирана терапия в ендокринни клиници от екип от различни специалисти – ендокринолози, гинеколози, генетици, психолози, уролози и специализирани сестри; такава терапия е препоръчителна и при деца.³⁰

Кортизон-редуктазен дефицит

Lawson AJ, Walker EA, Lavery GG, Bujalska IJ, Hughes B, Arlt W, Stewart PM, Ride JP. Cortisone-reductase deficiency associated with heterozygous mutations in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:4111–4116.³¹

Кортизон-редуктазата (11 β -хидроксистероид-дехидрогеназа тип 1) е крайният ензим в синтетичния път на глюкокортикоидите, който превръща кортизона в кортизол.¹⁸ Тази конверсия може да бъде оценена чрез отношението на кортизона (тетрахидрокортизон и кортолон) спрямо кортизола (тетрахидрокортизол и кортоли) в урината. Кортизон-редуктазният дефицит е рядко заболяване, характеризиращо се с АСТН-зависим хиперандрогенизъм, стимулиран от понижена обратна връзка на кортизола върху хипоталамуса и хипофизните контротропни клетки. При мъже това заболяване води до преждевременен псевдопубертет в детството, а при жени в детството и зрялата възраст до хирзутизъм, олигоменорея и безплодие.

Нормално способността на кортизон-редуктазата да превръща кортизона в кортизол се определя от наличността на кофактора редуциран никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат (NADPH), който се образува под действие на хексозо-6-фосфат-дехидрогеназата (H6PDH).

Основни резултати

През 2008 г. има четири съобщения за пациенти с хомозигот-

ни мутации на гена за Н6PD, които редуцират наличността на NADPH и е предложен терминът „изявен кортизон-редуктазен дефицит“.³² Lawson *et al.*³¹ са идентифицирали хетерозиготни мутации (R137C и K187N) в кодиращия регион на 11 β -хидроксистероид-дехидрогеназата при двама пациенти с документиран кортизол-редуктазен дефицит. Тези пациенти имат изразена редукция на нивото на отношенията тетрахидрокортизол/тетрахидрокортизон и кортол/кортолон в урината, която отразява понижена ензимна конверсия на кортизона в кортизол. Никой от пациентите няма мутации на Н6PDH.

Клинично значение

Това проучване показва за първи път две различни мутации на кортизон-редуктазата, които понижават нивата на този ензим. Тези мутации могат да бъдат допълнителна моногенна причина за хиперандрогенизъм и преждевременен псевдопубертет.

Заключение

В тази статия бяха представени най-новите знания в областта на надбъбречната болест, кортикална и медуларна, публикувани през последните 18 месеци. Молекулната генетика продължава да разширява познанията ни за патофизиологичните механизми на надбъбречните заболявания, като алдостерон-продуциращ аденом и кортизон-редуктазен дефицит, и осигурява възможности за генетичен скрининг за феохромоцитом и нов биомаркер за надбъбречен карцином. Минералкортикоидните рецепторни антагонисти са обещаваща възможност за подобрене на терапията на конгестивната сърдечна недостатъчност, дори лекостепенна, и евентуално преживяем миокарден инфаркт. Бе описан и охарактеризиран и нов синдром –

хиперплазия на zona reticularis. Новите данни се появиха за стойността на едностранната адrenalектомия за пациентите с надбъбречен инциденталом, субклиничен синдром на Кушинг и конгенитална надбъбреч-

на хиперплазия. Тези открития допринасят значително за патогенезата, диагнозата и терапията на надбъбречните заболявания.

Реферирал:
д-р Мая Живкова

Литература

- Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; n331:768–772.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr., Montori VM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266–3281.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardio* 2005; 45:1243–1248.
- Davies LA, Hu C, Guagliardo NA, Sen N, Chen X, Talley EM, Carey RM, Bayliss DA, Barrett PQ. Task channel deletion in mice causes primary aldosteronism. *Proc Natl Acad Sci* 2008; USA 105:2203–2208.
- Heitzmann D, Derand R, Jungbauer S, Bandulik S, Sterner C, Schweda F, El Wakil A, Lalli E, Guy N, Mengual R, Reichold M, Tegtmeier I, Bendahhou S, Gomez-Sanchez CE, Aller MI, Wisden W, Weber A, Lesage F, Warth R, Barhanin J. Invalidation of TASK 1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis. *EMBO J* 2008; 27:179–187.
- Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GT, Okamura H. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med* 2010; 16:67–74.
- Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54:1306–1312.
- Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension* 2009; 53:286–290.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
- Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA* 2010; 304:2611–2619.
- Manger WM. 2006 An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann NY Acad Sci* 1073:1–20
- Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010; 42:229–233.
- Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S, Saeger W, Bertherat J, Allolio B, Fassnacht M. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E161–E171.
- Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4106–4113.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.