



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Ñî èñàí èà
í à Áúëääðñèîòî äðóæåñòàî
ï î áí äî êðèíîëîãîëò
(ÁÄÄ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам. Гл. редактор: Вл. Христов
Секретар: Р. Ковачева

Editor-in-Chief: Bojan Lozanov
Associate-Editor-in Chief: Vl. Christov
Scientific secretary: R. Kovatcheva

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, В. Цанева,
Д. Коев, Ив. Цинликов, К. Христов, К. Копри-
варова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М.
Протич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова

Editorial Board:

А.-М. Borissova, Al. Kurtev, V. Tzaneva, L. Koeva, I.
Tzinlikov, D. Koev, K. Koprivarova, K. Hristozov
M. Protich, M. Petkova, L. Dyankov, M. Orbetzova,
S. Zakharieva, Tz. Tankova,

Редакционен съвет:

Ам. Киряков, Г. Кирилов, Е. Рачев, Ж. Геренова,
Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев,
Т. Хаджиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов

Advisory Board:

A. Kiriakov, G. Kirilov, E. Rachev, J. Gerenova,
I. Atanassova, I. Daskalova, K. Tzachev,
T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),
Б. Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър
(Нюкасъл на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ),
Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго), М.
Серрано Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Буганеца)

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), F. Delange (Brussels),
G. Erdogan (Ankara), J. Fovenyi (Budapest),
A. Isidori (Rome), B. Karanfilski (Scopie),
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Munster), A.
Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

Ñî èñàí èàòî ñà èí äàèñèðà îð:

- *Bulgarian Citation Index*
- *Who Library (Geneve)*
- *Elsevier Science (Amsterdam)*
- *ExtraMed (London)*
- *ÂÈĬ ÈÈÒÈ (Ĭ îñèää)*

ISSN 1310-8131

Ñî èñàí èà

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XII, книжка 1, 2007

Съдържание

Оригинални статии

Мария Орбецова, Сабина Захариева, Илияна Атанасова, Бойка Милчева, Росица Шигарминова, Нина Асланова

Адипонектин и връзката му с определени клинични, хормонални и метаболитни характеристики при жени с андрогенно затлъстяване4

Емил Начев, Сабина Захариева

Промените в сърдечно-съдовата система при акромегалия 18

Кирил Христов, Мира Сидерова, Атанас Пенев

Тиреоидна дисфункция и късни сърдечно-съдови последици 25

Петкова М., С. Ганева, Г. Николов

Гликиран еластин и анти-еластинови антитела при пациенти с тип 2 захарен диабет 33

Анна-Мария Борисова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Илиана Атанасова, Мирчо Вуков, Нина Асланова, Йордан Влахов, Лилия Даковска

Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана българска популация по типа Cross-Sectional Study 42

Невена Чакърва

„Преддиабет“ – същност, значение и перспективи 50

Указания за авторите 59

Хроника 63

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

The journal is indexed by:

- *Who Library (Geneve)*
- *Elsevier Science (Amsterdam)*
- *ExtraMed (London)*
- *ÂÈĪ ÈÒÈ (Ī îñéää)*
- *Bulgarian Citation Index*

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XII, number 1, 2007

Contents

Original articles

Maria Orbetzova, Sabina Zacharieva, Iliana Atanassova, Boika Milcheva, Rositza Shigarmirnova, Nina Aslanova
Adiponectin and its Relationship to Certain Clinical, Hormonal, and Metabolic Characteristics in Women with Android Obesity 4

Emil Nachev, Sabina Zaharieva
Cardiovascular Changes in Acromegaly 18

K.Hristozov, M.Siderova, A.Penev
Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Outcomes 25

Petkova M., S.Ganeva, G.Nicoloff
Glycated Elastin and Anti- Elastin Antibodies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 33

Anna-Maria Borissova, Russanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Iliana Atanassova, Mirtsho Vukov, Nina Aslanova, Jordan Vlachov, Lilia Dakovska
Cross-Sectional Study on the Prevalence of Diabetes Mellitus in Non -Selected Bulgarian Population 42

Nevena Chakarova
„Prediabetes“ – Definition, Importance and Perspectives 50

Instructions to Authors 59

Chronicle 63

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief (GSM 0888/68 03 43), Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

Адипонектин и връзката му с определени клинични, хормонални и метаболитни характеристики при жени с андроидно затлъстяване

Мария Орбецова¹, Сабина Захариева², Илияна Атанасова², Бойка Милчева², Росица Шигарминова², Нина Асланова²

¹ Клиника по Ендокринология, Медицински университет – Пловдив;

² Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет – София

Adiponectin and its Relationship to Certain Clinical, Hormonal, and Metabolic Characteristics in Women with Android Obesity

Maria Orbetzova¹, Sabina Zacharieva², Iliana Atanassova², Boika Milcheva², Rositza Shigarminova², Nina Aslanova²

¹ Clinic of Endocrinology, Medical University, Plovdiv;

² Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

Целта на проучването е да се сравни нивото на адипонектин между жени с андроиден тип затлъстяване (n=42) и клинично здрави жени с нормално тегло и нормални телесни пропорции (n=22), да се съпостави с това на лептина, артериалното налягане и показателите на въглехидратната и липидната обмяна. От получените резултати се очертават сигнификантно пониски нива на адипонектина ($8,62 \pm 0,45$ $\mu\text{g/ml}$) и по-високи нива на лептина

Abstract

The aim of the study was to compare adiponectin levels between women with android obesity (n=42) and clinically healthy women with normal weight and body proportions (n=22), and to search for relationship to leptin, blood pressure, and parameters of carbohydrate and lipid metabolism. Adiponectin levels were found significantly lower ($8,62 \pm 0,45$ $\mu\text{g/ml}$) and leptin levels ($40,41 \pm 3,17$ ng/ml) significantly higher in the group of obese women as compared with the control group

(40,41±3,17 ng/ml) при жените със затлъстяване в сравнение с контролите (23,02±2,54 µg/ml, resp. 8,63±1,35 ng/ml). Адипонектинът показва силна отрицателна корелация с индекса на телесна маса (ИТМ), количеството и процента мастна тъкан и съотношението талия/ханш, обратно на наблюдаваните корелации при лептина. Параметрите на кръвната захар и инсулина в хода на ОГТТ, с изключение на кръвната захар на гладно, корелират отрицателно с адипонектина и положително с лептина. При клинично измерване се очертават сигнификантно по-високи стойности както на систолното, така и на диастолното налягане при жените със затлъстяване. Последните показват сигнификантна обратна зависимост с адипонектина, а само диастолното налягане – положителна с лептина. Адипонектинът показва сигнификантна негативна зависимост със средното 24-часово систолно налягане и средното нощно и 24-часово диастолно налягане при всички изследвани жени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: адипонектин, лептин, затлъстяване, въглехидратна обмяна, мастна обмяна

В последните години стана ясно, че мастната тъкан е не само инертно депо на триглицериди, а източник на редица хормоноподобни пептиди, обединени под термина адипоцитокени. Установено беше, че те играят важна роля в регулацията на обмяната на веществата и до голяма степен обясняват връзката между затлъстяването и инсулиновата резистентност (5, 12). Един от тях е хидрофилният 30-kD протеин *адипонектин*, притежаващ висока хомоложност с фактора С1q на комплемента (8). Той се произвежда изцяло от мастната тъкан (бяла и кафява) и циркулира в кръвта във високи концентрации (1, 33). Адипонек-

(23,02±2,54 µg/ml, resp. 8,63±1,35 ng/ml). Adiponectin showed highly significant negative correlation with BMI, mass and percentage of body fat, and waist-to-hip ratio which correlations were just opposite of those that leptin showed. The levels of blood glucose and insulin during an OGTT except the fasting blood glucose correlated negatively with adiponectin and positively with leptin. Clinically blood pressure measurements revealed significantly higher levels of both systolic and diastolic blood pressure in the women with obesity. The latter variables showed significant negative correlation with adiponectin. Diastolic blood pressure only correlated positively with leptin. Adiponectin showed significant negative correlation with mean 24-hour systolic and mean night-time as well as mean 24-hour diastolic blood pressure in all investigated women.

KEY WORDS: Adiponectin, leptin, obesity, carbohydrate metabolism, lipid metabolism

тинът играе важна роля в регулацията на въглехидратния и липидния метаболизъм. Той усилва окислението на мастните киселини в сърдечния мускул, скелетната мускулатура и в черния дроб и по този начин намалява съдържанието на триглицериди в тези тъкани. Освен това стимулира глюкозното поемане от скелетната мускулатура и сърдечния мускул и инхибира чернодробната глюкозна продукция, което води до понижаване на кръвната захар (1, 8, 15). Адипонектинът потиска възпалителните процеси, а може би и атерогенезата, чрез инхибиране миграцията на моноцитите и тяхното превръщане в пенести клет-

ки (34). Възможно е по гореописаните механизми този основен адипоцитокин да играе роля за предпазване от атеросклероза (19, 23, 24). Адипонектинът е по-висок при жените в сравнение с мъжете – това се счита един от факторите за сърдечно-съдова протекция при женския пол (7, 10).

Висцералната мастна тъкан е главното депо на свободни мастни киселини (СМК). Увеличеното количество на тази тъкан повишава нивото на СМК в серума, но намалява това на адипонектина поради намалена експресия в нея на гените на този хормон (1, 6). Така, за разлика от другите адипоцитокини, адипонектинът според редица проучвания корелира негативно с ИТМ, количеството и процента мастна тъкан в организма, обиколката на талията и съотношението Т/Х, т. е. централните мастни депа (10, 14, 26, 27, 31). Ниските нива на адипонектин в серума водят до потискане на инсулиновото действие в черния дроб, мускулите и други периферни тъкани, т. е. до развитие на инсулинова резистентност. Хипоадипонектинемията е свързана с понижаване на HDL-холестерола, повишаване на триглицеридите и атерогенните малки, плътни LDL-частици (32). От друга страна, понижението на адипонектин се съчетава с повишено производство на проинфламаторните протеини интерлевкин-6, TNF α , С-реактивен протеин (19, 27). Ето защо, лицата, при които се наблюдават ниски серумни концентрации на адипонектин, са носители на висок риск от развитие на захарен диабет, дислипидемии и сърдечно-съдови заболявания (29).

Целта на проучването е да се сравни нивото на адипонектин между жени с андроидно затлъстяване и клинично здрави жени с нормално тегло като се съпостави с това на лептина, показателите на възлехидратната и липидната обмяна и инсулиновата резистентност, С-реактивния протеин, артериалното налягане, т. е. с известни рискови фактори за сърдечно-съдова патология.

Материал и методи

Проучването обхваща 22 клинично здрави жени с нормално тегло и първоначално 46 сравними по възраст жени със затлъстяване от андроиден тип, преценено по съотношението Т/Х, без съпътстващи други заболявания. С оглед оформяне на хомогенна група впоследствие са изключени 4 жени с високостепенно затлъстяване и много ниски нива на лептина, говорещи за явна лептинова недостатъчност. При всички участнички са проведени целенасочени хормонални изследвания за изключване на ендокринни заболявания, водещи до затлъстяване, а именно:

синдром на Cushing, синдром на поликистозни яйчници, вродена надбъбречнокорова хиперплазия, пролактиноми, хипотиреоидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм и др. Включвани са само жени с нормални нива на тестостерон и прекурсорите му.

Изчисляван е индекс на телесна маса (ИТМ), измервани са обиколките на талията и ханша по стандартен метод с изчисляване на тяхното съотношение. Извършван е биоимпедансен анализ на количеството и процента на мастната тъкан с помощта на Tanita TBF-300M професионален анализатор на телесния състав.

Характеристиката на групите е представена в Таблица 1.

Артериалното налягане (АН) е измервано в клинични условия и паралелно с провеждане на амбулаторно 24-часово мониториране тип Holter с апарати Oscar (Sun Tech Medical Instruments, USA). За нормални средни стойности на АН през деня се приемат нива $\leq 135/85$ mm Hg, а през нощта $\leq 120/75$ mm Hg. Като критерий за „non-dipper“ профил се приема наличие на $<10\%$ понижаване на систолното и/или диастолното АН през нощта.

Биохимичните и хормоналните показатели са изработени чрез следните методи: Human Adiponectin ELISA, BioVendor Laboratory Medicin, Inc., Czech Republic. Компютеризиран твърдофазов имуно-сорбентен анализ

Таблица 1. Характеристика на изследваните групи.

Table 1. Characteristics of the investigated groups.

Показатели Variables	Контролна група Control group n=22	Обезна група Obesity group n=42	P
Възраст (год.) Age (years)	22,13±1,41	25,68±1,31	0,083
Индекс на телесна маса (ИТМ) (кг/м²) Body mass index (BMI) (kg/m ²)	20,15±0,54	34,44±1,04	<0,001
Съотношение талия/ханш (Т/Х) Waist-to-hip ratio (WHR)	0,74±0,01	0,85±0,01	<0,001
Процент мастна тъкан Fat tissue - percent	20,85±1,67	43,37±0,86	<0,001
Количество мастна тъкан Fat tissue - absolute mass	11,75±1,20	42,68±2,16	<0,001
Свободна от масти тъкан Free FAT tissue	42,75±0,80	54,45±1,12	<0,001
Тотална телесна вода Total body water	31,30±0,59	40,00±0,81	<0,001

за количествено измерване на човешки адипонектин в серум или плазма, предназначен за *in vitro* изследвания с научна цел. Референтни граници (изработени на база на 335 серума от здрави лица): Хср. ± SD: мъже: 9,5 ± 3,9; жени: 13,2 ± 6,1. Специфичност: не се установява кръстосана реакция с лептин, лептинови рецептори и резистин в концентрации до 100 ng/ml. Чувствителност: 0,2 µg/ml; Точност: Intra-assay CV ≤ 7,0%; Inter-assay CV ≤ 8,2%

Human Leptin ELISA, BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Czech Republic. Сангвич ензимен имуно анализ за количествено измерване на човешки лептин в серум, плазма или тъканни култури, предназначен за *in vitro* изследвания с научна цел. Чувствителност: 0,5 ng/ml; Точност: Intra-assay CV ≤ 7,5 %; Inter-assay CV ≤ 9,2 %

Insulin AxSYM. АВОТТ, САЩ. Търговски кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин в човешки серум или плазма на базата на микропартикуларен

имуноензимен анализ (МЕIA) чрез AxSYM система. Нормални граници: 2–25 µIU/ml Чувствителност : ≤ 0,8 µIU/ml; Точност: Intra-assay CV ≤ 5,3%; Inter-assay CV ≤ 2,9%.

Изчислявани са съотношение кръвна захар (КЗ): инсулин и HOMA индекс. Липидите са изработвани с ензимни методи с колориметричен завършек; изчислявани са 5 индекса на липиден атерогенен риск – математически формули.

Статистическият анализ е извършван с Пакет за статистическа обработка SPSS, 10,07. Включва вариационен, корелационен анализ, t-критерий за зависими и независими извадки и др. Резултатите са представени като средна стойности ± стандартно отклонение (SD). За всички сравнения е прието ниво на сигнификантност $p < 0,05$.

Резултати:

При жените със затлъстяване адипонектинът е сигнификантно по-нисък, а лептинът – сигнификантно по-висок в

сравнение с жените с нормално тегло (Табл. 2). Адипонектинът показва силна отрицателна корелация с ИТМ, количеството и процента мастна тъкан и Т/Х, точно обратното на наблюдаваните корелации при лептина. С последния корелацията е силна, с обратен знак. И двата хормона не корелират с възрастта (Табл. 3).

При изследваните жени със затлъстяване не са намерени възлехигратни нарушения – кръвната захар на гладно е в норма, кривите на гликемията след оГТТ не показват патологични отклонения. Но, при сравняване на показателите на кръвна захар в хода на оГТТ, част от които са показани в Таблица 4, се отчитат сигнификантно по-високи нива на стимулираната глюкоза, както и на максималното ѝ отклонение, резултиращи в по-висока площ под кривата (AUC) на глюкозата. Имунореактивният инсулин (ИРИ) на гладно (респ. производните индекси на инсулинова резистентност КЗ/ИРИ и НОМА), площта под кривата (AUC) в хода на оГТТ и максималното му отклонение са сигнификантно по-високи при жените със затлъстяване. Адипонектинът показва умерено изразена отрицателна корелация, а лептинът – положителна с изследваните параметри на кръвната захар и инсулина в хода на оГТТ с изключение на кръвната захар на гладно (Таблица 5).

Разлики в нивата на общия холестерол и триглицеридите между жените с нормално тегло и затлъстяване няма, но при последните се очертава по-неблагоприятен липиден профил – сигнификантно по-нисък HDL-холестерол, сигнификантно по-високи

съотношения между общия холестерол, LDL-холестерол и триглицеридите към HDL-холестерола (Табл. 6). Хормоните на мастната тъкан не корелират сигнификантно с изследваните липидни показатели. Статистически значими зависимости се очертават само с производните им индекси (Табл. 7). За разлика от лептина, която е в значима взаимовръзка с всички тях, адипонектинът показва отрицателна корелационна зависимост само със съотношението между LDL- и HDL-холестерола.

Нивата на С-реактивния протеин са с тенденция към по-високи при затлъстяване ($4,04 \pm 0,55$) спрямо контролните ($3,00 \pm 0,32$), но разликите не достигат сигнификантност. Двата основни хормона на мастната тъкан не корелират сигнификантно с този протеин.

При клинично измерване на АН се очертават сигнификантно по-високи стойности както на систолното, така и на диастолното налягане при жените със затлъстяване (Табл. 8). Физиологичен нощен спад на систолното АН не се открива при 10 от изследваните жени със затлъстяване (55,55%), а на диастолното – при 7 от тези 10 (70%), или при 38,89% от цялата група. Систоличното и диастоличното налягане показват сигнификантна обратна зависимост с нивата на адипонектина, а само диастолното – положителна с лептина (Табл. 9). В допълнение, адипонектинът показва сигнификантна негативна зависимост със средното 24-часово систолно налягане и средното нощно и 24-часово диастолно налягане при всички изследвани жени.

Таблица 2. Хормони на мастната тъкан при двете групи.

Table 2. Adipose tissue hormones in both groups.

Показатели Variables	Контролна група Control group	Обезна група Obesity group	P
Адипонектин (µg/ml) Adiponectin (µg/ml)	23,02±2,54	8,62±0,45	<0,001
Лептин (ng/ml) Leptin (ng/ml)	8,63±1,35	40,41±3,17	<0,001

Показатели Variables	Адипонектин (r) Adiponectin (r)	Лептин (r) Leptin (r)
Адипонектин / Adiponectin Лептин / Leptin	1 -0,58**	-0,58** 1
Възраст / Age	-0,10	0,27
ИТМ / BMI	-0,66**	0,78**
T/X / WHR	-0,62**	0,70**
Процент мастна тъкан Fat tissue - percent	-0,65**	0,71**
Количество мастна тъкан Fat tissue – absolute mass	-0,65**	0,73**
Свободна от масти тъкан Free of fats tissue	-0,63**	0,97**
Тотална телесна вода Total body water	-0,63**	0,65**

Таблица 3. Корелационни коефициенти между хормоните на мастната тъкан и някои клинични показатели

Table 3. Correlation coefficients between adipose tissue hormones and some clinical parameters.

** Корелацията е сигнификантна при урoвен на значимост $P < 0,01$
The correlation is significant at $P < 0,01$

* Корелацията е сигнификантна при урoвен на значимост $P < 0,05$
The correlation is significant at $P < 0,05$

Таблица 4. Показатели на въглехидратната обмяна при двете групи
Table 4. Parameters of carbohydrate metabolism in both groups

Показатели Variables	Контролна група Control group	Обезна група Obesity group	P
КЗ на гладно (ммол/л) Fasting blood glucose (mmol/l)	4,43±0,11	4,81±0,15	0,207
КЗ - площ под кривата AUC-blood glucose	915,70±42,22	1164,13±38,90	<0,001
КЗ - максимално отклонение Blood glucose spike	2,21±0,21	4,29±0,27	<0,001
ИРИ на гладно (?МЕ/мл) Fasting insulin (?IU/ml)	9,74±1,62	28,20±3,53	<0,001
ИРИ- площ под кривата AUC insulin	10161,00 ±1894,23	21512,85 ±2233,22	<0,001
ИРИ – максимално отклонение Insulin spike	83,06±15,29	165,29±14,00	<0,001
Съотношение КЗ/ ИРИ Blood glucose/insulin ratio	0,58±0,07	0,22±0,02	<0,001
НОМА – индекс НОМА - index	1,97±0,37	6,41±1,07	<0,001

Таблица 5. Корелационни коефициенти между хормоните на мастната тъкан и въглехидратните показатели
Table 5. Correlation coefficients between adipose tissue hormones and parameters of carbohydrate metabolism.

Показатели Variables	Адипонектин (r) Adiponectin (r)	Лептин (r) Leptin (r)
КЗ на гладно (ммол/л) Fasting blood glucose (mmol/l)	-0,20	0,23
КЗ - площ под кривата AUC-blood glucose	-0,46**	0,36*
КЗ - максимално отклонение Blood glucose spike	-0,47**	0,54*
ИРИ на гладно (μМЕ/мл) Fasting insulin (μIU/ml)	-0,42**	0,56**
ИРИ- площ под кривата AUC insulin	-0,34*	0,47**
ИРИ – максимално отклонение Insulin spike	-0,34*	0,54**
Съотношение КЗ/ ИРИ Blood glucose/insulin ratio	0,64**	0,68**
НОМА – индекс НОМА - index	-0,36*	0,47**

** Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,01$
 The correlation is significant at $P < 0,01$

* Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,05$
 The correlation is significant at $P < 0,05$

Таблица 6. Показатели на липидната обмяна при двете групи.

Table 6. Parameters of lipid metabolism in both groups.

Показатели Variables	Контролна група Control group	Обезна група Obesity group	P
Общ холестерол (ммол/л) Total cholesterol (mmol/l)	4,36±0,22	4.67±0.15	0.223
HDL-холестерол (ммол/л) HDL-cholesterol (mmol/l)	1,38±0,07	1.17±0.06	0.025
LDL-холестерол (ммол/л) LDL-cholesterol (mmol/l)	2,45±0,16	2,91±0,12	0,238
Триглицериди (ммол/л) Triglycerides (mmol/l)	0,99±0,14	1,29±0,10	0,828
Общ холестерол/ триглицериди Total cholesterol/ triglycerides	5,35±0,53	4,22±0,40	0,055
Общ / HDL-холестерол Total/ HDL-cholesterol	3,26±0,21	4,15±0,19	0,004
LDL/ HDL-холестерол LDL/HDL-cholesterol	1,82±0,13	2,61±0,16	<0,001
Триглицериди/HDL-холестерол Triglycerides/HDL-cholesterol	0,74±0,11	1,17±0,11	0,011
Атерогенен индекс Atherogenic index	3,75±0,25	4,25±0,17	0,100

Таблица 7. Корелационни коефициенти между хормоните на мастната тъкан и липидните показатели.
Table 7. Correlation coefficients between adipose tissue hormones and parameters of lipid metabolism.

Показатели Variables	Адупонектин (r) Adiponectin (r)	Лептин (r) Leptin (r)
Общ холестерол (ммол/л) Total cholesterol (mmol/l)	-0,08	0,13
HDL-холестерол (ммол/л) HDL-cholesterol (mmol/l)	0,18	-0,30
LDL-холестерол (ммол/л) LDL-cholesterol (mmol/l)	-0,25	0,25
Триглицериди (ммол/л) Triglycerides (mmol/l)	-0,10	0,27
Общ холестерол/ триглицериди Total cholesterol/ triglycerides	0,08	-0,39*
Общ / HDL-холестерол Total/ HDL-cholesterol	-0,23	0,35*
LDL/ HDL-холестерол LDL/HDL-cholesterol	-0,35*	0,39*
Триглицериди/HDL-холестерол Triglycerides/HDL-cholesterol	-0,20	0,36*
Атерогенен индекс Atherogenic index	-0,12	0,18

** Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,01$
 The correlation is significant at $P < 0,01$

* Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,05$
 The correlation is significant at $P < 0,05$

Таблица 8. Стойности на АН при жените от двете групи.
Table 8. Blood pressure levels in both groups

Показатели Variables	Контролна група Control group	Обезна група Obesity group	P
АН /Blood pressure (mmHg) Систолично/Systolic	112,50±4,61	125,60±3,80	0,036
Диастолично/Diastolic	72,50±2,66	80,80±2,17	0,021

Таблица 9. Корелационни коефициенти между хормоните на мастната тъкан и артериалното налягане.

Table 9. Correlation coefficients between adipose tissue hormones and arterial blood pressure.

Показатели Variables	Адупонектин (r) Adiponectin (r)	Лептин (r) Leptin (r)
Кръвно налягане (mmHg) Blood pressure (mmHg)		
Систолично/Systolic	-0,37*	0,25
Диастолично/Diastolic	-0,37*	0,35*

** Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,01$
 The correlation is significant at $P < 0,01$

* Корелацията е сигнификантна при уroveň на значимост $P < 0,05$
 The correlation is significant at $P < 0,05$

Обсъждане:

Много и различни проучвания доказват, че андрогното затлъстяване, при което се натрупва мастна тъкан около органите в коремната кухина, е свързано с метаболитни разстройства – дислипидемия, хипертония, нарушен глюкозен толеранс. Счита се, че при една и съща степен на наднормено тегло лицата с по-голямо количество висцерални мазнини са по-застрашени от сериозни заболявания, свързани със затлъстяването – сърдечно-съдови, ендокринно-обменни, злокачествени (2, 16, 29). Половата и етническата принадлежност също имат отношение към разпределението на мастната тъкан и метаболизма на мазнините (11). Така че, вниманието на изследователите и клиницистите към дори обикновеното затлъстяване, особено от андроген тип, се засилва по отношение на неблагоприятните метаболитни и сърдечно-съдови последици, респ. към включване на своевременни превантивни мерки.

С доказване активната ендокринна роля на адипоцитите чрез продуцираните от тях цитокини, за които се счита, че осъществяват връзката между натрупаната мастна тъкан и нарушената инсулинова чувствителност (5, 12), изучаването на регулаторните механизми на затлъстяването се разширява в нови насоки. Вече е доказано участието на първия открит хормон на мастната тъкан – лептина в регулацията на телесното тегло, както и в отлагането на мазнините в мастните депа. Плазмените му нива тясно корелират с ИТМ и количеството мастна тъкан. Лептинът е важен не само за регулацията на енергийния баланс и приема на храна, но изпълнява и роля на метаболитен и невроендокринен хормон (26, 27, 30). Счита се, че неговите метаболитни ефекти са опосредствани основно от мастната тъкан (7). Връзката на останалите адипоцитокени с теглото и ролята им в метаболитните процеси, както и на взаимодействията между тях, са обект на засилен интерес (14, 30). Все още данните в някои отноше-

ния са разнопосочни.

В предишно проучване на колектива бяха разгледани нивата на хормоните на мастната тъкан лептин, резистин, TNF α и на невротенгид Y при жени с различен морфотип наднормено тегло и бяха доказани неблагоприятните отклонения при андрогния тип (3). Настоящата разработка е фокусирана върху нивата на адипонектин при жени с андрогно затлъстяване, като взаимоотношенията на последния с антропометричните и метаболитните параметри са съпоставени с тези на лептина.

Редица проучвания до момента показват, че адипонектинът е по-нисък при лица със затлъстяване (5, 6, 14), захарен диабет (27, 32, 33), сърдечно-съдови заболявания (19, 23, 34), дислипидемия (18).

При нашата група жени със затлъстяване намираме, че адипонектинът е сигнификантно по-нисък в сравнение с жените с нормално тегло. Лептинът, обратно, е сигнификантно по-висок. Това говори за вероятна лептинова резистентност и потвърждава наблюденията от предишното наше проучване (3), като същевременно доказва хомогенността на подбраната група жени със затлъстяване. Очертава се, че действително при наднормено отлагане на мастна тъкан, главно в абдоминалната област, продукцията на адипонектин е намалена, а на лептин повишена, което благоприятства по-нататъшно развитие на метаболитен синдром. Корелацията между двата хормона при изследваните жени е сигнификантна, с обратен знак, каквато се открива и в други проучвания (7, 27).

Адипонектинът при изследваните от нас жени показва значима отрицателна корелация с ИТМ, количеството и процента мастна тъкан и Т/Х, обратно на корелациите при лептина, което съвпада с резултатите от много проучвания (7, 26, 27, 31). В някои от тях е извършено и разделяне на лицата с предимно висцерално и с предимно субкутанно натрупване на мастна тъкан, като се открива, че адипонектинът по-силно се повлиява от висцералната мас-

тна тъкан, докато лептинът – от субкутанната (26).

Някои автори, обаче, развиват концепцията, че има парадокс по отношение на това, че адипонектин се произвежда само от мастната тъкан, а при затлъстяване нивата му са намалени. Така, в най-ново проучване в Полша върху 145 мъже и жени със затлъстяване и 49 здрави контроли с нормално тегло от Кавказката раса не се установява разлика в нивата на адипонектина между лицата с и без затлъстяване, както и липсва корелация между хормона и инсулиновата чувствителност (25). Корелация между адипонектина и ИТМ, както и разлики в нивата му между лица с и без затлъстяване, ако се вземе в предвид разделението им на инсулин-резистентни и инсулин-чувствителни в зависимост от инсулин-медираната глюкозна наличност, не намират Abbasi и сътр. Авторите правят извод, че адипонектинът е по-тясно свързан с инсулиновата резистентност, отколкото със самото затлъстяване (5). Корелации на адипонектина с ИТМ, инсулиновите нива и параметрите на инсулинова резистентност не се откриват и в проучване при афроамериканци (20).

Тези и други разхождания в данните на различни автори, напр. по отношение зависимост между адипонектина и възрастта (5, 7, 31), каквато не само ние не намираме (27), говорят, че все още има неизяснени моменти относно ефектите на хормоните на мастната тъкан. Логично е да съществуват етнически и расови различия. До голяма степен резултатите зависят от дизайна на проучванията, хомогенността на контингента лица със затлъстяване, характера на затлъстяването, възрастта и пола на изследваните, начините за определяне на инсулиновата чувствителност и пр.

Доказано е, че адипонектинът стимулира глюкозното поемане от мускулите и инхибира чернодробната глюкозна продукция, което има за резултат понижаване на кръвната захар (15). Проучвания намират позитивна корелация между нивата му и

оползотворяването на глюкозата при хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника (27). За адипонектина и лептина е намерено, че засилват окислението на МК и по този начин намаляват липидното съдържание в мускулите – повлияват т. нар. «мастен мускул» при състояния на инсулинова резистентност, с което се обяснява отчасти ефекта им за подобряване на инсулиновата чувствителност (1, 8, 15). Счита се, че тези им ефекти върху метаболизма на МК се медируют частично чрез активиране на АМФ-зависимата протеинкиназа. Доказателства от проучвания при опитни животни и хора, сочат, че при затлъстяване е намалена способността на лептина и адипонектина да стимулират окислението на МК в мускулите. Това може да бъде инициращ фактор за интрамускулно натрупване на липиди и развитие на инсулинова резистентност (12).

Връзката между инсулина и адипонектина изглежда е комплексна. В опитни постановки и *in vivo* е намерено, че самият инсулин има директен ефект върху нивата на адипонектина по механизма на „down“-регулация на секрецията му от адипоцитите (13); приемът на инсулинови очувствители води до покачване нивата на адипонектин, независимо от промените в теглото (21, 22). Подобна регулаторна роля на инсулина е описана и по отношение на лептина (4, 28). Явно е, че приносът на всеки един от различните адипоцитокени за сумарния ефект върху инсулиновата чувствителност при лица със затлъстяване трудно може да бъде отиференциран поради сложните взаимовръзки между тях. Могат да се намесят и други хормони – катехоламини, кортизол, растежен хормон, тиреоидни хормони.

Това, което сме могли да търсим при нашите клинични условия е връзката на адипонектина с параметрите на кръвната захар и инсулина на гладно и в хода на oГТТ, вкл. със съотношението кръвна захар: инсулин и НОМА-индекса като маркери за инсулинова резистентност. Изследваните жени със затлъстяване са без въглехидрат-

ни нарушения, но при детайлен анализ на показателите на кръвна захар в хода на оГТТ, се отчитат сигнификантно по-висока AUC на глюкозата, както и максимално отклонение, които са независими рискови фактори за ССЗ. Последното по литературни данни най-силно корелира с дебелината на интима-медиа слоя на каротидните артерии. За разлика от базалната кръвна захар, базалният инсулин и съответно на това производните индекси на инсулинова резистентност, инсулинът в хода на оГТТ, максималното му отклонение и AUC на инсулина са сигнификантно по-високи при жените със затлъстяване. Това е очакван резултат – потвърдителен за развитие на инсулинова резистентност при нарастване на теглото над нормалното, особено при натрупване в абдоминалната област. Значимата положителна корелация между повечето от инсулиновите параметри в хода на оГТТ с количеството и процента мастна тъкан и съотношението талия/ханш, които откриваме и в настоящото проучване, утвърждават андрогенното натрупване на мастна тъкан като по-изявен метаболитен рисков фактор.

В различните клинични проучвания има известни разхождания в корелациите на изследваните хормони на мастната тъкан по отношение на отделни параметри на кръвната захар и инсулина, респ. инсулиновата резистентност, което не е изненадващо, предвид гореописаното. Адипонектинът в нашето проучване показва умерено изразена отрицателна корелация, а лептинът - положителна с изследваните параметри на кръвната захар и инсулина в хода на оГТТ, с изключение на кръвната захар на гладно. Последната констатация е важна за практиката и подчертава, че базалната кръвна захар не е надежден маркер за изключване на нарушения във въглехидратната обмяна и метаболитни рискове при контингент жени с андрогенно затлъстяване.

Все повече се налага мнението, че биологичният ефект на адипонектина върху липидната обмяна, за разлика от този на лептина, е директен, неопосредстван от

количеството мастна тъкан, както и от промените на теглото и на инсулиновата чувствителност (7, 9). Чап и сътр. доказват адипонектина като независим предиктор на плазмените апо В-48, апо С-III, холестерола в ремнантните частици и триглицеридите при мултивариантен анализ, включващ НОМА-индекс, възраст, СМК, количество мастна тъкан. Лептинът не показва такива взаимовръзки (9). Matsubara и сътр. откриват значима негативна връзка на адипонектина със серумните триглицериди, атерогенния индекс, апо-В и апо-Е, и негативна – със серумния HDL-холестерол и апоА-I, която се засилва след изключване влиянието на ИТМ и количеството мастна тъкан (18).

Между жените с нормално тегло и затлъстяване в нашето проучване се очертават сигнификантни разлики по отношение на HDL-холестерола и производните му атерогенни индекси. Това подчертава значението на измерването на последния и ролята на тези индекси за оценка наличието на повишен липиден атерогенен риск. Хормоните на мастната тъкан в нашето проучване не корелират сигнификантно с изследваните липидни показатели, но значими зависимости се очертават с производните им индекси. Адипонектинът показва отрицателна зависимост със съотношението между LDL- и HDL-холестерола, т.е. с преразпределението вътре в липопротеиновите класове. За разлика от това лептинът е в значима взаимовръзка с всички индекси. По нашите данни не можем да съдим за директен или опосредстван ефект на хормоните на мастната тъкан върху липидния метаболизъм, но от практическа гледна точка констатацията подсказва, че затлъстяване с нисък HDL-холестерол в популация млади жени без диабет се съчетава с понижен адипонектин и повишен лептин и ги определя като застрашен контингент за развитие на ССЗ.

По отношение на С-реактивния протеин – възприет рисков фактор за ССЗ, не можем да направим извод от нашите резултати, тъй като не откриваме статис-

тически значими разлики между групите, както и корелации с адипонектина и лептина. Сходни проучвания, с които да сравним данните си, не сме открили.

Изследваните от нас жени със затлъстяване са със сигнификантно по-високи стойности на АН в сравнение с контролите с нормално тегло, макар че средните стойности за цялата група са в рамките на нормата. Нещо повече, при анализ на параметрите на 24-часовото мониториране на АН се установява липса на физиологичен нощен спад при голяма част от жените със затлъстяване - над 1/2 по отношение на систолното и над 1/3 по отношение на диастолното АН. Тези данни още веднъж потвърждават ролята на Холтер мониторирането на АН за ранно обективизиране на негативни тенденции и своевременно набелязване на подходящи превантивни стратегии при рисков контингент болни, в случая с обикновено неусложнено затлъстяване, когато АН при клинично измерване е в референтни стойности. Адипонектинът показва сигнификантни негативни корелации с клинично измереното и мониторирано АН, особено средното 24-часово и нощното диастолно налягане. Сигнификантна права зависимост на лептина се открива по отношение на клинично измереното диастолно налягане. Нашите резултати доказват, че хормоните на мастната тъкан имат отношение към регулацията на артериалното налягане – патологичните им отклонения имат неблагоприятен ефект. Те са в съответствие с данни от обширно проучване в Корея върху 300 жени, което показва негативна корелация на адипонектина със систолното и диастолното АН. Нещо повече, въз основа на мултивариантна логистична регресия авторите намират, че повишените концентрации на хормона се асоциират с по-нисък риск от хипертония извън влиянието на ИТМ, Т/Х и процента мастна тъкан и го определят като независим рисков фактор за развитие на такава (17). Данните за взаимовръзка между адипонектина и АН са разнопосочни – някои автори откриват

сигнификантна негативна зависимост (7, 26), докато други не откриват такава (5). Влиянието на адипонектина върху АН е още един факт, потвърждаващ очертаващите се концепции за протективната роля на този хормон в процесите на атерогенеза.

Заключение

Нашите резултати имат основно потвърдителен характер относно ролята на хормоните на мастната тъкан (адипонектин, лептин) за настъпване на метаболитни отклонения при жени с андрогенно затлъстяване и засилват клиничното внимание върху неблагоприятните последици - повишаване на сърдечно-съдовия риск. В практически аспект е необходимо съблюдаване на алгоритъм за диагностициране и проследяване на метаболитните усложнения при лица с андрогенно затлъстяване, включващо и определяне на тези хормони за комплексна оценка степента на метаболитния и сърдечно-съдов риск с оглед очертаване на подходящи превантивни/лечебни стратегии.

Според настоящите данни нивата на адипонектина, респ. лептина са свързани както с наднорменото тегло, количеството и процента мастна тъкан, така и с наличието на инсулинова резистентност. Но, за прецизиране до каква степен метаболитните ефекти на адипоцитокините са опосредствани от телесното тегло или носят и независим характер, са необходими проспективни проучвания с проследяване в динамика на нивата им след лечение, съответно и на наднорменото тегло, и на инсулиновата резистентност. Резултатите от проучвания с прилагане на лептин и адипонектин като заместително лечение също ще допринесат за изясняване на комплексните им ефекти.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коев, Д. Адипонектин – новият метаболитен регулатор в семейството на адипоцита. *Ендокринология*, 9, 2004; 1: 22-32.
2. Милчева, Б., М. Орбецова. Мастната тъкан – ендокринен орган. *Ендокринология*, 9, 2004; 2: 64-72.
3. Орбецова, М., И. Атанасова, Б. Милчева и съпр. Хормони на мастната тъкан при жени с различен морфотип наднормено тегло. *Ендокринология*, 9, 2004; 4: 214-223.
4. Abbasi, F., M. Carantoni, T. McLaughlin, G.M. Reaven. Plasma insulin concentration is more tightly linked to plasma leptin concentration than is body mass index. *Metabolism*, 2000; 49: 544-547.
5. Abbasi, F., J.W. Chu, C. Lamendola et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*, 2004; 53(3): 585-590.
6. Arita, Y., S. Kihara, N. Ouchi et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 257: 79-83.
7. Barrata, R., S. Amato, C. Degano et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: Evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2665-2671.
8. Berg, A.H., T.P. Combs, P.E. Scherer. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 84-89.
9. Chan, D.C., G.F. Watts, T.W. Ng et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin. Chem.*, 2005; 51(3): 578-585.
10. Cnop, M., P.J. Havel, K.M. Utzschneider et al. Relationship of Adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence of independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003; 46: 459-469.
11. Conway, J.M., S.Z. Yanovski, N.A. Avila, V.S. Hubbard. Visceral adipose tissue differences in black and white women. *Am J Clin Nutr.*, 1995; 61: 765-771.
12. Dyck, D.J., G.J. Heigenhauser, C.R. Bruce. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2006; 186(1): 5-16.
13. Fasshauer, M., J. Klein, S. Neumann et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 290: 1084-1089.
14. Gavrilu, A., J.L. Chan, N. Yiannakouris et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4823-4831.
15. Karbowska, J., Z. Kochan. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57, Suppl. 6: 103-113.
16. Kissebah, A.H., G.R. Krakower. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.*, 1994; 74: 761-781.
17. Lee, H.S., M. Lee, H. Joung. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle age Korean women. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2007; 16 (1): 10-15.
18. Matsubara, M., S. Maruoka, S. Katayose. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidaemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 2764-2769.
19. Matsuda, M., I. Shimomura, M. Sata et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 37487-37491.
20. Mattew, W.H., O. Saleh. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism*, 2004; 53& 1-3.
21. Mohlig, M., U. Wegewitz, M. Osterhoff et al. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm. Metabol. Res.*, 2002; 34: 655-658.
22. Motoshima, H., X. Wu, M.K. Sinha et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 5662-5667.
23. Okamoto, Y., S. Kihara, N. Ouchi et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002; 106: 2767-2770.
24. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte derived macrophages. *Circulation*, 2001; 103: 1057-1063.
25. Owecki, M., A. Miczke, D. Papek-Musialik et al. Circulating serum adiponectin concentrations do not differ between obese and non-obese caucasians and are unrelated to insulin sensitivity. *Horm. Metabol. Res.*, 2007; 39(1): 25-30.
26. Park, K.G., K.S. Park, M.J. Kim et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2004; 63(2): 135-142.
27. Ryan, A.S., D.M. Berman, B.J. Nicklas et al. Plasma Adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care*, 2003; 26(8): 2383-2388.
28. Saad, M.F., A. Khan, A. Sharma et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, 1998; 47& 544-549.

26. Park, K.G., K.S. Park, M.J. Kim et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2004; 63(2): 135-142.

27. Ryan, A.S., D.M. Berman, B.J. Nicklas et al. Plasma Adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care*, 2003; 26(8): 2383-2388.

28. Saad, M.F., A. Khan, A. Sharma et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, 1998; 47: 544-549.

29. Sharma, A.M. V.T. Chetty. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol.*, 2005; 42: S3-S8.

30. Stepan, C.M., M.A. Lazar. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2002, 13: 18-23.

31. Vilarrasa, N., J. Vendrell, J. Maravall et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin. Endocrinol.*, 2005; 63(3): 329-335.

32. Weyer, C., T. Funahashi, S. Tanaka et al. Hypoadiponectinaemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinaemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 1930-1935.

33. Whitehead, J.P., A.A. Richards, I.J. Hickman et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.*, 2006; 8(3): 264-280.

34. Yokota, T., K. Oritani, I. Takahashi et al. Adiponectin a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates growth of myelomonocytic progenitors and functions of macrophages. *Blood*, 2000; 96: 1732-1732.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Мария Орбецова

Клиника по Ендокринология,
УМБАЛ „Св. Георги“

Бул. „Васил Априлов“ № 15А, 4000,
Пловдив, България

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. prof. Maria Orbetzova

Clinic of Endocrinology,
University Hospital „Sv. Georgy“

15A Vassil Aprilov Str.
4000, Plovdiv, Bulgaria

Бележка: Проучването е спонсорирано в основната си част от МУ – София по научно-изследователски проект №53/2004.

Промени в сърдечно-съдовата система при акромегалия

Емил Начев, Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология

Cardiovascular Changes in Acromegaly

Emil Nachev, Sabina Zaharieva

Clinical Center of Endocrinology

Резюме

Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон (РХ). Хиперсоматотропизмът увеличава честотата на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), които са причина за смърт в до 80 % от болните с акромегалия. Дори при съвременно лечение, със значително по-добър ефект по отношение на овладяването на хиперсоматотропизма, смъртността от сърдечно-съдови заболявания е 2-3 пъти по-голяма от тази в общата популация. Промените в съцето са: морфологични-кардиомегалия (хипертрофия, дилатация), фиброза, трофични нарушения, засягане на интрамуралните коронарни артерии и функционални-диастолна и систолна дисфункции, сърдечна недостатъчност (застойна, хиподебитна), камерни

Abstract

Acromegaly is a clinical syndrome that develops when excessive growth hormone (GH) secretion is present. Hypersomatotropism increases cardiovascular morbidity which the main cause of mortality in up to 80 % of acromegaly patients. Even with the contemporary means of treatment that affect significantly hypersomatotropism, cardiovascular mortality among acromegaly patients remains 2 to 3 times higher than that in the general population. The following cardiac changes have been described: morphological – cardiomegaly (hypertrophy and dilation), fibrosis, trophic changes, involvement of the intramural coronary arteries; and functional – diastolic and systolic dysfunction, heart failure (congestive, low-output), ventricular arrhythmias, hemodynamic changes in contractility, vascular resistance, increased plasma

аритмии. Хемодинамичните промени са в контрактилитета, съдовата резистентност, повишен плазмен обем. Артериалната хипертония (АХ) е с честота 35 – 50 % при болните от акромегалия. АХ, както и повечето промени в сърдечно-съдовата система (ССС), при акромегалия, корелира с давността на заболяването, а не с нивото на РХ. В генезата и участват: увеличен сърдечен дебит, увеличена бъбречна реабсорбция на Na⁺ и Cl⁻ (като пряк ефект на РХ и IGF-I в дисталните бъбречни тубули или понижен атриален и мозъчен натриуретични пептиди), ендогенен дигоксिनopodobен фактор, хиперкатехоламинемия, хиперинсулинизм. Тя е от обемен тип, като ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) съучаства в генезата, което се потвърждава и от генен полиморфизъм на алелите кодиращи тази система. Тези характеристики определят специфичността на лечението ѝ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: акромегалия, сърдечно-съдов риск, артериална хипертония.

Акромегалията е клиничен синдром дължащ се на повишена секреция на РХ.

РХ осъществява своите ефекти в периферните тъкани по директни и индиректни механизми (38). Повечето от ефектите на РХ се реализират чрез IGF-I (13). Той се секретира основно в черния дроб, откъдето попада в системното кръвообращение. Установена е и локална секреция на IGF-I в периферните тъкани (20). РХ реализира ефектите си и чрез други медиатори: протонен онкоген с-тус., тромбоцитен освобождаващ растежен фактор (PDGF) (32). Кардиоомегалията е най-честата проява на засягане на сърцето при акромегалия. РХ предизвиква нарастване на миоцитите, но сърдечна хипертрофия може да се предизвика от IGF-I, независимо от РХ. IGF-I с пос-

volume. Arterial hypertension (AH), like the majority of cardiovascular complications of acromegaly, develops in 35-50% of the patients and correlates with disease duration but not with GH levels. The following factors participate in the pathogenesis of AH in acromegaly: increased cardiac output, increased renal absorption of Na⁺ and Cl⁻ (direct effects of GH and IGF-1 upon the distal tubules and decreased atrial and brain natriuretic peptides), endogenous digoxin-like peptide, hypercatecholaminemia, and hyperinsulinism. AH in acromegaly is of volume type. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) also plays important role in the development of hypertension, supported by the genetic polymorphism of this system. These characteristics determine the specific modalities of antihypertensive treatment in acromegaly.

KEY WORDS: acromegaly, cardio-vascular risk, hypertension

ледваща РНК експресия, се увеличава на място в сърдечния мускул в отговор на увеличено пред- и след-натоварване (21). Възможно е това да е един от механизмите на компенсаторната сърдечна хипертрофия. Освен като растежен фактор IGF-I действа и като фактор увеличаващ контрактилитета на сърдечния мускул (26).

Акромегалията се характеризира с висока честота на сърдечно-съдови усложнения, които са главна причина за повишената смъртност при тези болни (8, 40). Счита се, че акромегалията е второто ендокринно заболяване след захарния диабет, свързано с висок сърдечно-съдов риск. Най-честото усложнение е нарастването на сърдечната маса (кардиоомегалия). Артериалната хипертония е второто по често-

та усложнение (30-40 % от пациентите) (12, 25, 27). Други сърдечно-съдови усложнения са ИБС, камерна аритмия, застойна сърдечна недостатъчност. Понастоящем честотата на сърдечната недостатъчност при болни с акромегалия е по-ниска в сравнение с миналото, най-вероятно поради по адекватното лечение прилагано днес (8, 27).

Няма консенсус за честотата, вида и тежестта на засягане на коронарните артерии. На аутопсионен материал се намира най-често засягане на малките интрамурални съдове до 22 % (25), докато големите коронарни артерии са обикновено нормални, дори разширени. При болни с акромегалия не се установява повишена честота на миокардния инфаркт и стенокардията.

Ехокардиографски се установява увеличаване на левокамерната маса, при относително нормални размери на сърцето (2, 5, 12), т.е. налице е концентрична хипертрофия на лява камера. Според по-нови проучвания се установява и деснокамерна хипертрофия (2, 11, 12). Основен въпрос при акромегалната кардиомегалия е дали е налице истинска хипертрофия, или промените в сърцето са част от общата висцеромегалия. Използвайки като критерий съотношението сърдечна маса/телесна повърхност, при повечето пациенти с неусложнена акромегалия се установява истинска, непропорционална кардиомегалия (5, 12). Подобни резултати са намерени и при аутопсионни изследвания. Сърдечното тегло значително надвишава очакваното за дадено телесно тегло и височина при 90 % от случаите с повече от 10 годишна давност на акромегалията (25). Установява се и засягане на митралната, но по-често на аортната клапа. Сърдечната дилатация е налице в късните стадии на сърдечното засягане, при изявена сърдечна недостатъчност и е лош прогностичен белег.

Различните проучвания не намират корелация между сърдечната хипертрофия и нивата на PХ и IGF-I (12, 17, 27). Налице е корелационна зависимост с давността на

заболяването (12, 17).

Функционални нарушения

При болните с акромегалия е увеличена честотата на камерните аритмии, установени чрез Holter мониториране и стрес ЕКГ (23). Повечето данни показват, че честотата на камерните аритмии е в зависимост от продължителността на заболяването, а не от нивото на PХ (15). Нарушената сърдечна функция е една от най-важните причини за лошата прогноза на тези пациенти (27, 40).

При болните с акромегалия ехокардиографски се установява нарушена диастолна функция, дори при покой (5, 12). Doppler ЕхоКГ показва, че ключовият дефект е нарушеното диастолно пълнене, както на лявата, така и на дясната камера (12). Показателите на систолната функция не са променени при покой (11, 12). Установява се, че при усилие систолната функция показва нарушена реакция в сравнение със здрави контроли. ФИ при здрави контроли се повишава, докато при болни от акромегалия остава непроменена (11). Данните показват, че при много пациенти с неусложнена акромегалия е налице и систолна дисфункция при усилие.

При персистиране на заболяването (нелекувани болни или такива без достатъчен ефект от лечението), сърдечната функция се влошава до степен на застойна сърдечна недостатъчност. В последния стадий намалява и сърдечният дебит (6).

Допуска се, че хемодинамичните промени, в резултат на хиперсоматотропизма се дължат на задебеляване на сърдечната стена, промени в контрактилитета (от повишен до понижен), променена (повишена или понижена) съдова резистентност и повишен плазмен обем.

Когато акромегалията е усложнена с АХ, следнатоварването е повишено. Това е допълнителен механизъм за камерна хипертрофия по класическия модел. Ето защо хипертрофията е по-изразена при хипер-

тензивни акромегалици, спрямо нормотензивни (12). Съдовата резистентност и обемът на циркулиращата кръв са допълнителни фактори за камерната хипертрофия, чрез повишаване на след- и пред-натоварването. При акромегалия, въпреки повишения обем на циркулираща кръв, крайното диастолно налягане (преднатоварването) е нормално, с изключение на случаите със сърдечна недостатъчност. Това най-вероятно се дължи на повишения комплайънс на съдовете. Дори периферната съдова резистентност може да е понижена (6). Механизмът на този съдов ефект на РХ е неизвестен.

Сърдечната хипертрофия дължаща се на акромегалия търпи пълно обратно развитие, при адекватно лечение в продължение на достатъчно дълъг период от време. Сърдечната функция се подобрява паралелно с промените в сърдечната морфология, но не е сигурно, че е възможно пълно възстановяване на сърдечната функция, особено при изявена сърдечна недостатъчност.

Възможно е РХ и/или IGF-I да въздействат върху сърдечно-съдовата система и по индиректни механизми. Един от тези механизми е инсулиновата резистентност. Известно е, че при захарен диабет има увреди подобни на тези при акромегалия. Това се артериална хипертония, ИБС, сърдечна хипертрофия, сърдечна дилатация и сърдечна недостатъчност (36). Голяма част от болните с активна, неусложнена акромегалия са с инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия (30). Хиперсоматотропизмът води до повишена липолиза с последващо увеличаване на свободните мастни киселини (30), което допринася за инсулиновата резистентност. Повишеният приток на свободни мастни киселини в мускулите потиска усвояването на глюкозата (30), а в черния дроб увеличава глюконеогенезата и синтеза на триглицериди и VLDL (30). Метаболитните промени при акромегалия, дори при отсъствие на изявен захарен диабет, наподобяват много промените при захарен

диабет тип 2.

Ролята на хиперинсулинемията като важен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания е добре известна (33). Задълбочаването на хиперинсулинемията, особено при изявен захарен диабет, се явява важен фактор допринасящ за повишаването на сърдечно-съдовата смъртност при акромегалия (30, 40). Ефектите на хиперинсулинемията се осъществяват по няколко механизма – директен, върху съдовата стена и индиректен, чрез метаболизма. Индуцирането на сърдечна хипертрофия вероятно е свързано с възможността инсулинът да стимулира рецепторите за IGF-I, поради структурна близост с IGF-I (37). При клетъчни култури беше показано, че активирането на рецепторите за IGF-I довежда до хипертрофия на сърдечните миоцити, независимо от това, дали са стимулирани от инсулин или IGF-I (4).

Артериалната хипертония при Акромегалия е важен фактор, водещ до повишена сърдечно-съдова смъртност при това заболяване. Много проучвания показват високата честота на АХ при акромегалия (12, 25, 27). Повечето данни се базират на мануално измерване на АН. Когато АН е измервано с холтер мониториране, резултатите не са така категорични. Докато при мануално измерване честотата на артериалната хипертония достига до 42,5 %, то при холтер мониторирането тя е 2 до 3 пъти по-ниска и се доближава до тази на общата популация / 17,5 % (28). Тези разноразпосочни резултати поставят необходимостта от системни проучвания за реалната честота на АХ при болни с акромегалия.

Диастолното артериално налягане при болни с акромегалия и артериална хипертония е по-високо спрямо болни с есенциална хипертония (39). При болните с акромегалия е налице по-ниска честота на фамилна обремененост с артериална хипертония (39).

В генезата на АХ при акромегалия участват много фактори. Ролята на някои от

тях за повишеното артериално налягане е безспорна, докато на други не е така добре изяснена.

Хиперсоматотропизмът води до увеличен сърдечен дебит, следствие на хиперкинетизъм на лява камера (26). Показателите на систолната функция не говорят категорично за повишението и, а по-скоро за недостатъчно повишаване на ФИ след натоварване (11).

Отдавна е известно, че при болни с акромегалия има повишена задръжка на Na⁺ и Cl⁻ на нивото на дисталните бъбречни тубули (19). Тези ефекти на PХ и IGF-I се медируют от специфични рецептори в бъбреците (7). Други фактори, които допринасят за задръжката на соли и вода са намалените нива на атриалния натриуретичен пептид (18, 22) и мозъчния натриуретичен пептид (22), като резултатите от различните проучвания не са еднозначни.

Излишъкът на PХ и IGF-I, водят до разрастване на колаген в ендотела на съдовете, увеличаване на размерите на гладкомускулните клетки, с последващо задебеляване на съдовата стена и ендотелна дисфункция (34). Тези промени довеждат до повишена съдова резистентност и това е най-вероятната причина за доминиране на повишеното диастолно артериално налягане, спрямо систолното. Други проучвания, обаче показват понижена съдова резистентност при акромегалия (6). Във физиологични нива IGF-I има съдоразширяващ и протективен ефект върху съдовата стена, чрез индуциране на отделянето на азотен окис (10) и синтеза на еластина (13). Освен това е доказано, че IGF-1 взаимодейства с натриевите канали на съдовите гладкомускулни клетки (16) като предпазва тези клетки от апоптоза (3).

Данните за ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система /РААС/ в патогенезата на хипертонията при акромегалия са противоречиви (18, 29). Прилагането на PХ в експериментални модели води до увеличаване на нивото на ренина (18, 29). Допуска се, че този ефект на PХ се

гължи от една страна на хиперкатехоламинемията (9), а от друга е отговор на повишеното ниво на ангиотензиногена (18). Хиперренинемията е последвана от повишаване на ангиотензин II, който има директен натрийзадръжач ефект върху проксималните бъбречни тубули (15). Повечето автори не установяват повишаване на нивото на алдостерона. Нещо повече, при акромегалия се установява потискане на РААС (24), най-вероятно поради продължителна задръжка на натрий и вода с последваща хиперволемия.

Наличието на генен полиморфизъм на алелите отговорни за синтеза на компонентите на РААС се съчетава със значително по-висока честота на АХ, при пациенти с акромегалия. Около 73 % от пациентите с акромегалия и СYP11В2-344Т/С генен полиморфизъм имат АХ (31). Това също говори за участие на РААС в патогенезата на АХ при акромегалия.

Повишението на нивата на катехоламините, както и променената циркадианна активност на симпатиковата нервна система при хиперсоматотропизъм вероятно също вземат участие в генезата на АХ (9). При пациенти с акромегалия е установено наличие на ендогенен дигоксиподобен фактор (35), който е възможно да допринася за повишаване на АН.

Доказаният хиперинсулинизъм, следствие на инсулинова резистентност (30) съучаства в генезата на АХ.

При активна Акромегалия не се установява корелационна зависимост между стойностите на АН и нивата на PХ (1). Налице е зависимост с давността на заболяването. Това е характерно и за други промени в ССС при Акромегалия. Овластяването на хиперсоматотропизма, след адекватно лечение, довежда до понижаване на стойностите на АН (1).

Основните въпроси които се поставят са:

1. Увеличена ли е честотата на АХ при Акромегалия, доказана с обективна методика (Холтер мониториране), спрямо обща-

та популация? Каква е реалната честота на АХ и нейният генощепен ритъм?

2. Характерът на хипертонията при акромегалия е от обемен тип. Тя наподобява минералкортикоидна хипертония. Факторите които определят задръжката на соли и вода са груги. Участието на РААС не е добре проучено. Докато потискането на алдостерона се потвърждава от почти всички проучвания, то за ренина резултатите не са еднозначни. От една страна ренина се повишава следствие на хиперкатехоламинемията и увеличаването на ангиотензиногена, а от друга се потиска от повишеният съдов обем (задръжка на соли и вода). Нивото на ренина е резултат на тези две тенденции. Решаването на въпроса за реалните нива на ренина, при акромегалия със и без АХ, би довело до определяне на по-адекватна стратегия при лечението на АХ при акромегалия. Установяването на ниски ренинови нива, определя като средства на първи избор, прилагането на диуретици. Установяването на нормални и високи ренинови нива би извело прилагането на бета-блокери, АСЕ-инхибитори и блокери на рецепторите на АII на по-предни позиции.

3. Доказването на по-високо диастолно артериално налягане, спрямо болни с есенциална хипертония, гължащо се най-вероятно на повишена съдова резистентност, би дало основание за по-ранно включване на Са антагонисти и алфа – блокери.

Това би дало предпоставка за последващи проучвания с изброените групи медикаменти.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Начев Е, Шигарминова Р, Захариева С. Артериална хипертония при акромегалия.- собствен опит. 2005, *Мединфо*, 22.
2. Златарева Н., Захариева С., Начев Е. 2004 Акромегална кардиомиопатия. *Ендокринология*; 2, 73-80.
3. Bai H, Pollman MJ, Inishi Y, Gibbons GH. Regulation of vascular smooth muscle cell apoptosis. Modulation of bad by a phosphatidylinositol 3 -kinase-dependent pathway. 1999 *Circulation Research*; 85: 229-237
4. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL 1989 Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes* 38:123-129
5. Bertoni PD, Morandi G 1985 Impaired left ventricular diastolic function in acromegaly: an echocardiographic study. *Acta Cardiol* 42:1-10
6. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau P-J, Birman P, Harris AG, Lubetzki J 1990 Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 113:921-925.
7. Chin E, Zhou J, Bondy CA 1992 Renal growth hormone receptor gene expression: relationship to renal insulin-like growth factor system. *Endocrinology* 131:3061-3066
8. Courville C, Mason VR 1938 The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 61:704-713
9. DiBona GF, Kopp U 1997 Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77:75-197
10. Diez J. Insulin-like growth factor I in essential hypertension. 1999 *Kidney International*; 55:744-759
11. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Nicolai E, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Saccl L 1994 Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 79:441-446.
12. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao AM, Biondi B, Lombardi G, Sacci L 1993 Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 14:26-33
13. Foster J, Rich CB, Florini JR. Insulin-like growth factor I, somatomedin C, induces the synthesis of tropoelastin in aortic tissue. 1987 *Collagen and Related Research*; 7: 161-169
14. Froesch ER, Schnid C, Schwander J, Zapf J 1985 Action of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 47:443-467.
15. Harris PJ, Navar LG 1985 Tubular transport responses to angiotensin. *Am J Physiol* 248:F621-F630
16. Hasdai H, Rizza RA, Holmes DR, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor cause coronary vasorelaxation in vitro. 1998 *Hypertension*; 32: 228-234
17. Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JDN 1987 Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q J Med* 62:41-58

18. Hoffman DM, Crampton L, Sernia C, Nguyen TV, Ho KK 1996 Short term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1123-1128
19. Ikkos D, Luft R, Sjögren B 1954 Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest* 33:989-994
20. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J 1988 Action of growth hormone: current views. *Acta Paediatr Stand* 343:12-18
21. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Motoyoshi T, Adachi S, Masayoshi S, Koike A, Nogami A, Marumo F 1993 Insulin like growth factor- I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 87:1715-1721
22. Johannsson G, Sverrisdóttir YB, Ellegarrd L, Lundberg PA, Herlitz H. GH Increases Extracellular Volume by Stimulating Sodium Reabsorption in the Distal Nephron and Preventing Pressure Natriuresis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(4):1743-1749.
23. Kahaly G, Stover C, Beyer J, Mohr-Kahaly S 1992 Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J Endocrinol Invest* 15:13-18
24. Karlberg BE, Ottosson AM 1982 Acromegaly and hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 100:581-587
25. Lie JT, Grossman SJ 1980 Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 100:41-52
26. Mayoux E, Ventura-Clapier R, Timsit J, Behar-Cohen Hoffmann C, Mercadier JJ 1993 Mechanical properties of rat cardiac skinned fibers are altered by chronic growth hormone hypersecretion. *Circ Res* 72:57-64.
27. McGuffin Jr WL, Sherman BM, Roth J, Gorden P, Kahn CR, Roberts WC, Frommer PL 1974 Acromegaly and cardiovascular disorders. A prospective study. *Ann Intern Med* 81:11-18
28. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, Tamburrano G. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):149-52.
29. Müller J, Müller N, Frandsen E, Wolthers T, Jørgensen JOL, Christiansen JS 1997 Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 272(5 Pt 1):E803- E808
30. Müller N, Schmitz O, Jørgensen JOL, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KGMM, Weeke J 1992 Basal and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1012- 1019
31. Mulatero P, Veglio F, Maffei P, Bondanelli M, Bovio S, Daffara F, Leotta G, Angeli A, Calvo C, Martini C, Uberti E, Terzolo M 2006 CYP 11B2-344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* doi:10.1210/jc.2006-0049
32. Murphy LJ, Bell GI, Friesen HG 1987 Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vim. *Endocrinology* 120:1806-1812
33. Pyörälä K 1979 Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary artery disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141
34. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GEM, Castellano M, Muiesan ML, Bonadonna S, Burattin A, Cerudelli B, Agabiti-Rosei E. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *2004 Hypertension*, 43, 562-565.
35. Soszynski P, Slowinska-Szednicka J, Zgliczynski S. Increased activity of digoxin-like substance in low renin hypertension in acromegaly. *Clin Exp Hypertens A* 1990; 12(4):533-49
36. Stout RW 1990 Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13:631-654
37. Unger RH, Foster DW 1992 Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW (eds) *Textbook of Endocrinology*, ed 8. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 1255-1333
38. Straus DS 1984 Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 5:356-367
39. Underwood LE, Van Wyk JJ 1992 Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW (eds) *Textbook of Endocrinology*, ed 8. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 1079-1138.
40. Vitale G, Pivonello R, Auremma R, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *2005 Clinical endocrinology*; 63: 470-476
41. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-18. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR 1951 Acromegaly and the heart: a clinical and pathological study. *Ann Intern Med* 34:1445-1446

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Емил Начев

Клиничен център по ендокринология

УСБАЛЕ, ул. Д. Груев 6, София 13 03

Тел. 987 72 01 /215 E-mail: enatchev@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Emil Natchev

Univ. Hospital of Endocrinology

6 Damian Gruev Str, Sofia 13 03, Bg

Тел. 987 72 01 /215 E-mail: enatchev@abv.bg

Тиреоидна дисфункция и късни сърдечно-съдови последици

Кирил Христозов¹, Мира Сидерова¹, Атанас Пенев²

¹Клиника по ендокринология, Университетска болница "Св. Марина", Варна

²Интензивна коронарна клиника, Университетска болница "Св. Марина", Варна

Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Outcomes

K.Hristozov¹, M.Siderova¹, A.Penev²

¹Department of endocrinology, University hospital „Sv.Marina“ Varna

²Coronary Care Unit, University hospital „Sv.Marina“ Varna

Резюме

Тиреоидната дисфункция има изразени негативни ефекти върху сърдечно-съдовата система. Известно е, че хипертиреоидизмът индуцира тахикардия, систолна хипертония и предразположение към дисритмии, особено предсърдно мъжгене. Хипотиреоидизмът се асоциира с дислипидемия, исхемична болест на сърцето и сърдечна недостатъчност. С цел да определим връзката между тиреоидната дисфункция и късните сърдечно-съдови последици, проведохме ретроспективен анализ на 1156 болни, хоспитализирани в Интензивна Коронарна Клиника (ИКК) на МБАЛ „Света Марина“ Варна за период от 2 години (2003 г. и 2004 г.). С установено тиреоидно заболяване са 54 от тях, на средна възраст 56 години; 29,6 % хипертиреоидни, 37 % с хипотиреоидизъм и 33,4% еутирео-

Abstract

Thyroid dysfunction has well-characterized deleterious effects on the cardiovascular system. Hyperthyroidism is known to induce many cardiovascular events such as tachycardia, systolic hypertension and predisposition to dysrhythmias, especially atrial fibrillation. Hypothyroidism causes hypercholesterolemia, coronary heart disease and heart failure. In order to determine the relationship between thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes, we performed a retrospective study including 1156 patients admitted to the Coronary Care Unit (CCU) of our hospital for a period of 2 years (2003 and 2004). Fifty-four of them, mean age 56 years, had thyroid disease. 16 patients were hyperthyroid due to: Graves' disease – 7 patients (43,8 %), toxic multinodular goiter – 4 patients (25 %), toxic adenoma – 2 patients (12,5 %), Amiodarone induced thyrotoxicosis - 2

идни. 16 пациента са хипертиреоидни в резултат на:

Базедова болест – 7 болни (43,8 %), токсична полинодозна гуша – 4 пациента (25 %), токсичен аденом – 2 пациента (12,5 %), амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза – 2 болни (12,5 %) и ятрогенна тиреотоксикоза при 1 пациент (6,3 %). Пароксизмално предсърдно мъждане е установено във всички 16 хипертиреоидни пациенти. В 14 от случаите е направен опит за фармакологично кардиоверзио, успешно в 78%, останалите 22 % са останали аритмични при контрол на камерната честота; електрокардиоверзио е проведено при един болен с хипертиреоидизъм; един пациент е починал в ИКК. 20 от пациентите преминали през ИКК за периода 2003-2004г. са били хипотиреоидни в резултат на:

постоперативен хипотиреоидизъм – 12 болни (60 %), тиреоидит на Хашимото – 7 пациента (35 %), 1 случай след субакутен тиреоидит (5 %). Сред хипотиреоидните пациенти 16 страдат от исхемична болест на сърцето, 4 са хоспитализирани по повод остър миокарден инфаркт (3 завършили летално), 8 болни са със сърдечна недостатъчност. Еутиреоидни са 18 болни с подлежащи : дифузна струма (9 случая), нодозна струма (6 пациента), тиреоидит на Хашимото (3 случая). Нашите резултати показват, че основният повод за хоспитализация в ИКК при хипертиреоидните пациенти е предсърдното мъждане (100 % от преминалите хипертиреоидни пациенти).

Анализът на хипотиреоидните болни потвърждава добре известния риск от остри коронарни инциденти. Резултатите показват, че смъртността от ОМИ при хипотиреоидните пациенти е над 4 пъти по-висока в сравнение с тази при ОМИ без придружаващ хипотиреоидизъм.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм, предсърдно мъждане, миокарден инфаркт, смъртност

patients (12,5 %) and thyrotoxicosis factitia in 1 patient (6,3 %). All 16 hyperthyroid patients suffered with paroxysmal atrial fibrillation. An attempt for pharmacological cardioversion was made in 14 cases with success in 11 of them and 3 remaining arrhythmic with ventricular rate control; electrocardioversion was performed successfully in 1 case; one patient died in the ward. 20 patients were hypothyroid: 12 after thyroid surgery (60 %), 7 with Hashimoto's thyroiditis (35 %), 1 after subacute thyroiditis (5 %). Among the hypothyroid patients 16 had coronary heart disease, 4 suffered myocardial infarction (with 3 deaths), 8 with chronic heart failure. The remaining 18 patients were euthyroid with underlying diffuse goiter (9 patients), nodular goiter (6 patients), Hashimoto's thyroiditis (3 patients). Our results showed that the main cause for cardiovascular hospitalization of hyperthyroid patients is atrial fibrillation (100% of the studied patients with hyperthyroidism). Observing the hypothyroid patients we confirmed the well known prevalence of acute coronary incidents among them. The study results also showed that the death rate from MI in hypothyroid patients is over 4 times the death rate from MI in our hospital.

KEY WORDS: hyperthyroidism, hypothyroidism, atrial fibrillation, myocardial infarction, mortality

Материали и методи

Тиреоидната дисфункция има изразени негативни ефекти върху сърдечно-съдовата система (15). Промяната в хормоналния тиреоиден статус повлиява миокардните функции по три различни механизма: а) T_3 упражнява директен ефект върху миоцитите чрез свързване с ядрените T_3 рецептори и регулиране на гени, кодиращи сърдечни протеини, б) T_3 повишава чувствителността на възбудно-проводната система на сърцето, и в) излишъкът на T_3 води до хемодинамични нарушения в периферията, които са в основата на повишеното камерно пълнене и увеличаване ударен и минутен обем на сърцето (12,13).

Тези механизми стоят в основата на известните кардиоваскуларни нарушения, съпътстващи хипертиреозидизма: суправентрикуларна тахикардия, систолна хипертония, увеличено пулсово налягане и предразположение към дисритмии, особено предсърдно мъждене (3,18). Сърдечно-съдовата система в състояние на хипертиреозидизъм има намален функционален резерв и е уязвима при най-малките физиологични отклонения. Резултатът е загуба на синусов ритъм или намаление на контрактилитета при персистираща тиреотоксикоза.

Напълно противоположни са хемодинамичните нарушения при хипотиреозидизъм – брадикардия, намален контрактилитет и диастолна дисфункция. Хипотиреозидизмът се асоциира също с вторична дислипидемия, акцелерираща атеросклероза, исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност (7,8,9,10,19).

Тиреоидната дисфункция, особено дълго персистиращата, може да доведе до животозастрашаващи сърдечно-съдови инциденти, често налагащи хоспитализация в интензивно отделение (5,17).

Целта на нашето проучване беше да определим връзката между тиреоидната дисфункция и късните сърдечно-съдови последици.

Проведохме ретроспективен анализ на 1156 пациента, хоспитализирани по спешност в Интензивна Коронарна Клиника (ИКК) на Университетска болница „Св. Марина“ за период от 2 години (2003 и 2004 г.) При 54 от изследваните пациенти се откри тиреоидно заболяване, 35 от които жени и 19 мъже, средна възраст $56 \pm 14,9$ години, варираща от 17 до 75 години. Анализирани бяха резултатите от следните лабораторни изследвания: TSH, FT3 and FT4, общ холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол. Сравнени бяха и данните от проведените ЕКГ, ехокардиография и 24-часово неинвазивно мониториране на артериалното налягане. Показателите тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен тироксин (FT4), и свободен трийодтиронин (FT3) са изследвани по хемилуминисцентна имуноензимна методика, с китове на Bayer Health Care ACS 180 със следните референтни стойности TSH 0,35-5,5 mIU/ml; FT4 11,5-22,7 pmol/L; FT3 3,5-6,5 pmol/L. Компонентите на липидния профил бяха изследвани с китове на Ellitech с референтни граници: общ холестерол 2,7-5,2 mmol/l; триглицериди 0,41-1,88 mmol/l; LDL-холестерол до 3,6 mmol/l и HDL-холестерол 1,42-2,10 mmol/l. Статистическата обработка на резултатите се извърши с пакет за статистическа обработка SPSS ver.11.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), MS Excel, използвайки необходимите за нуждите на анализа статистически методи. Всички резултати са представени като средна стойност \pm S.E.M. Статистическа значимост се прие при ниво на $P < 0,05$.

Резултати

При 54 от преминалите през ИКК пациенти бе установена тиреоидна дисфункция. От тях, 16 са хипертиреозидни в резултат на: Базедова болест – 7 пациента (43,8 % от хипертиреозидните болни), токсична полинодозна струма – 4 пациента (25 %), токсичен аденом – 2 пациента

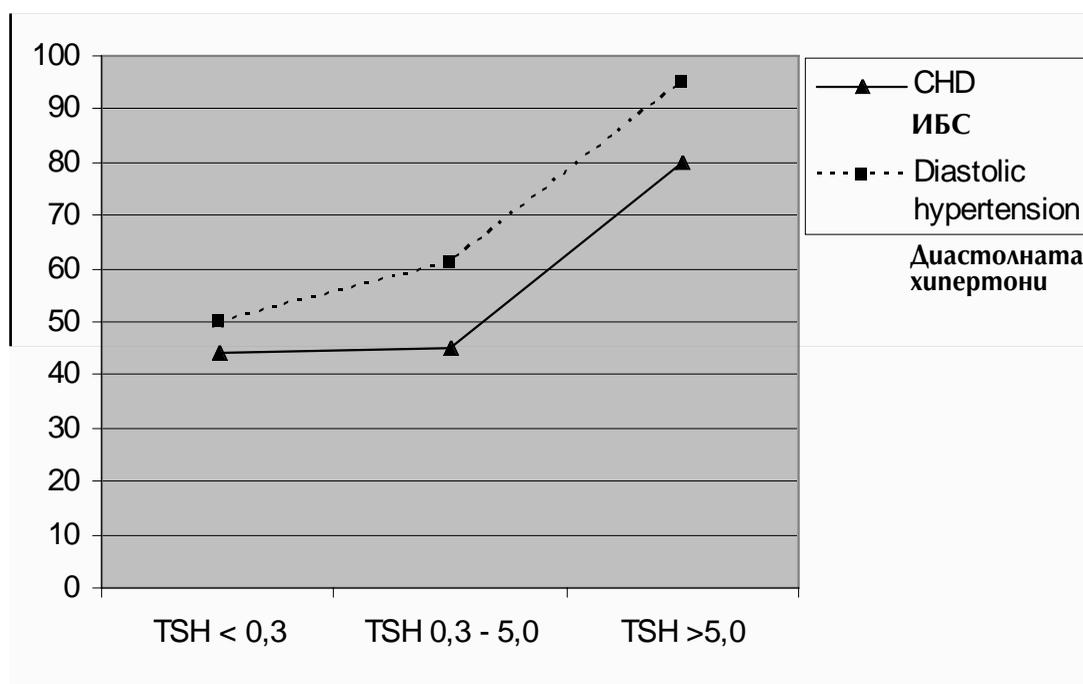
(12,5 %), амиогарон-индуцирана тиреотоксикоза – 2 пациента (12,5 %) и thyrotoxicosis facticia при 1 пациент (6,2 %). Средната възраст на хипертиреоидните пациенти е $51,8 \pm 13,0$ години. Със субклиничен хипертиреозидизъм са 5 пациента, а със явен – 11 случая. Средната продължителност на хипертиреозидизма е била 78 ± 20 месеца (средно 6 години и 6 месеца). Само с тиреостатик са били лекувани 7 болни, с тиреостатик и последващо оперативно лечение – 4 болни, с тиреостатик и последващо радиоiodлечение – 1 болен, а 4-ма от пациентите не са имали предшестващо лечение. Към момента на хоспитализация в ИКК, 5 от хипертиреоидните пациенти са били с компенсация на тиреоидната дисфункция (с нормални стойности на FT4), а останалите 11 са били тиреотоксични. При всички 16 хипертиреоидни пациенти е регистрирано пароксизмално предсърдно мъждене. При 14 пациента е проведено фармакологично кардиоверзио, с успех в 11 от случаите, останалите 3 са останали в аритмия при задоволителен контрол на сърдечната честота. Електрокардиоверзио е проведено в 1 от случаите. Летален изход е регистриран при 1 от хипертиреоидните пациенти с ПМ.

При 20 пациенти, преминали през ИКК е открит хипотиреозидизъм, дължащ се на: операция на щитовидната жлеза в 12 от случаите (60 % от хипотиреоидните болни), аутоимунен тиреозидит на Хашимото в 7 случая (35 %), 1 пациент с хипотиреозидизъм след субакутен тиреозидит (5%). Средната възраст на хипотиреоидните пациенти е $60,2 \pm 17$ години, а давността на хипотиреозидизма – 66 ± 22 месеца (средно 5 години и 6 месеца). Със субклиничен хипотиреозидизъм са били 7 от пациентите, а останалите 13 с явен. Към момента на хоспитализацията нито един не е бил с нормални нива на TSH, въпреки че 14 от болните са приемали L-тироксин (средна доза 66мг). Нашите резултати показваха, че честотата на исхемичната болест на сърцето (ИБС) и на диастолната хипертония се увеличава с покачането на стойността на TSH (фиг.1). Сред хипотиреоидните пациенти

50 % (10 болни) са с дислипидемия (средна стойност на общия холестерол $6,5 \pm 1,32$ mmol/l; TG $1,86 \pm 0,22$ mmol/l; LDL-C $3,7 \pm 0,65$ mmol/l и HDL-C $0,87 \pm 0,21$ mmol/l), 80% (16 болни) страдат от коронарна болест на сърцето, 20 % (4 болни) имат преживян миокарден инфаркт, 30 % (6 болни) са със съпътстваща мозъчно-съдова болест, 40 % (8 болни) от случаите имат хронична сърдечна недостатъчност. Данните са представени на фигура 2. Установи се статистически значима разлика в стойността на фракцията на изтласкване при хипотиреоидните пациенти $45,25 \pm 7,19$ в сравнение с еутиреоидните $56,56 \pm 4,65$ ($P < 0,05$). Добре изразена е и корелацията между стойността на TSH и плазменото ниво на LDL-холестерола (коэффициент на корелация 0,69).

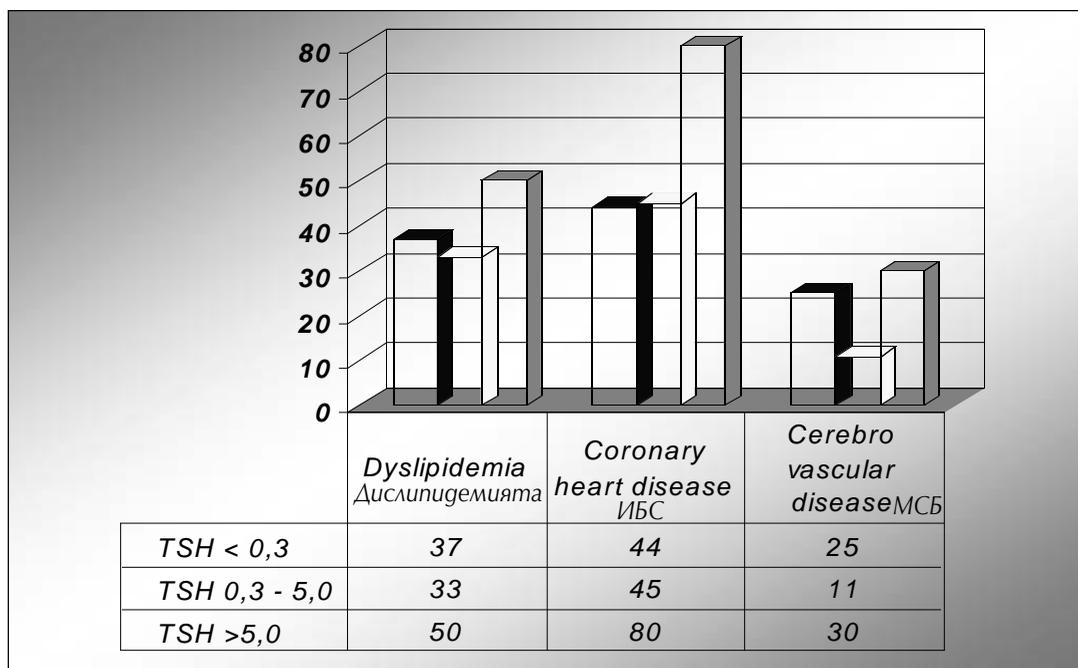
Обсъждане

Предсърдното мъждене е най-честото кардиологично усложнение при хипертиреозидизъм и се среща в около 15% от хипертиреоидните пациенти (18,22). Този процент е по-висок в интензивните отделения, защото там се хоспитализират предимно тежките случаи, а леките, без наличие на аритмия попадат в други клиники. Предсърдното мъждене при тиреотоксикоза се асоциира със значителна болестност и смъртност във връзка с риска от емболия (20). Нашите резултати сочат именно предсърдното мъждене като главен повод за хоспитализация по спешност в ИКК сред хипертиреоидните пациенти (100 % от изследваните пациенти в ИКК с хипертиреозидизъм са с ПМ). Фигура 3 представя зависимостта между стойността на TSH, случаите с предсърдно мъждене и честотата на възстановяване на синусов ритъм. Ниските нива на TSH корелират с по-висок риск от предсърдно мъждене и по-ниска степен на възстановяване и задържане на синусов ритъм. Ниските нива на TSH са независим рисков фактор за възникването на предсърдно мъждене (14,20), както и за развитието на ле-



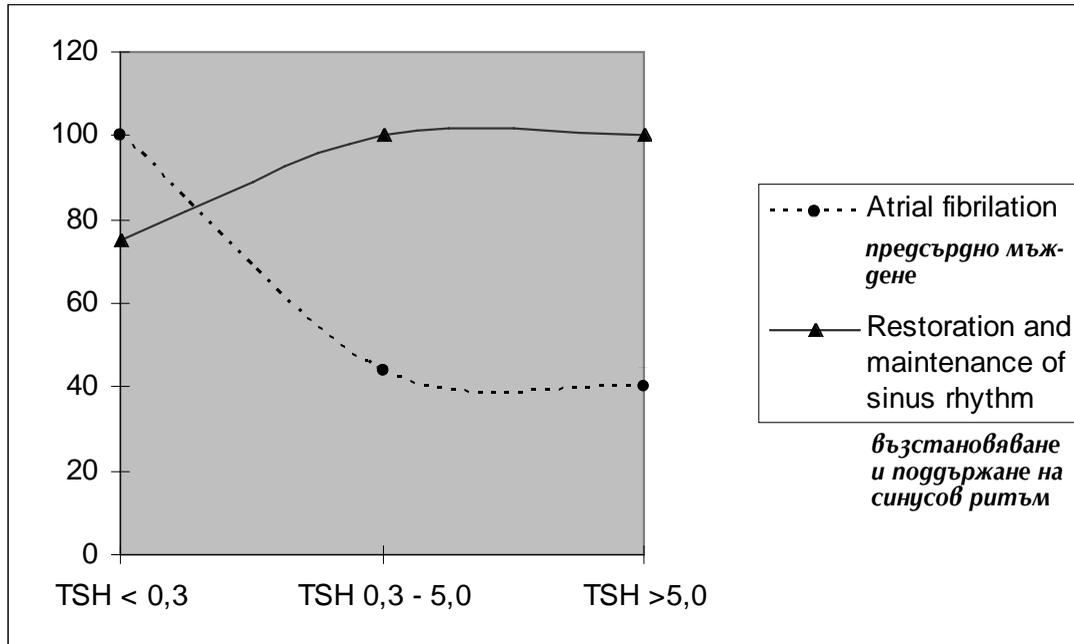
Фигура 1. Честота на ИБС и диастолната хипертония, съотнесена към стойността на TSH при всички пациенти с тиреоидна дисфункция

Figure 1. Incidence of CHD and diastolic hypertension related to TSH value among all patients with thyroid dysfunction



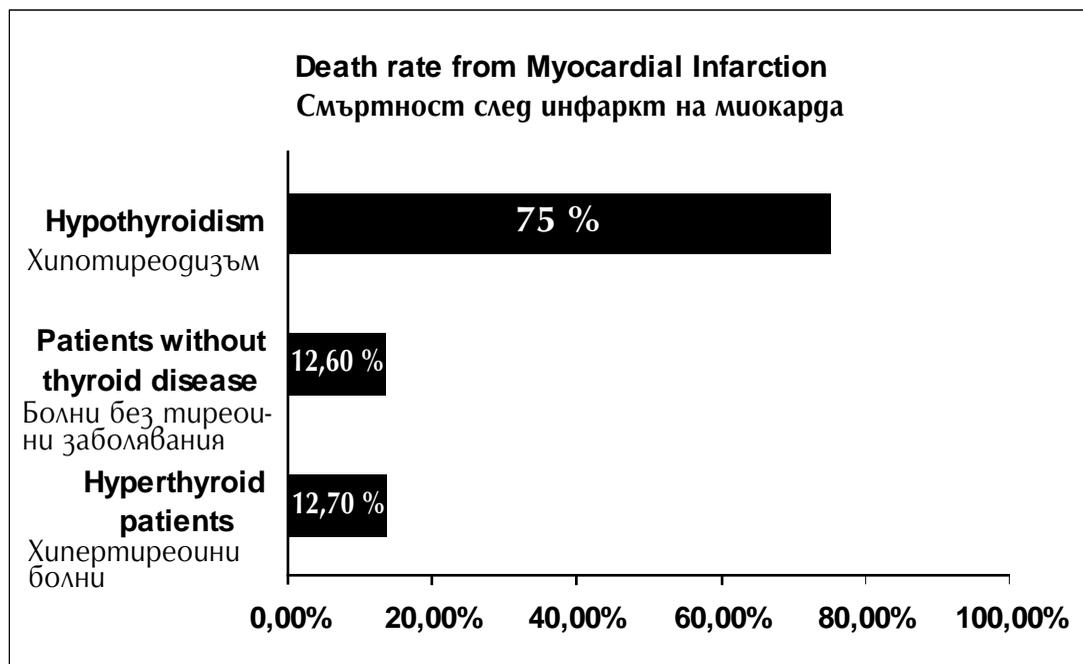
Фигура 2. Разпределение на дислипидемията и акцелерираната атеросклероза – ИБС и МСБ, в проценти, сред трите основни групи пациенти – хипертиреоидни (колонките, оцветени в черно), еутиреоидни (в бяло) и хипотиреоидни (в сиво).

Figure 2. Distribution of dyslipidemia and accelerated atherosclerosis – CHD (coronary heart disease) and CVD (cerebro-vascular disease) in the three major groups of patients according to TSH value - hyperthyroid patients (columns in black), euthyroid patients (in white) and hypothyroid patients (in grey).



Фигура 3. Зависимост между стойността на TSH, случаите с предсърдно мъждане и честотата на възстановяване на синусов ритъм сред всички пациенти с тиреоидна дисфункция. Най-висок процент на възникване на ПМ (100%, 16 случая) и най-нисък на възстановяване на синусов ритъм (68%, 11 случая) се наблюдава в групата на хипертиреоидните пациенти.

Figure 3. Relationship between TSH value, cases with atrial fibrillation and the rate of restoration and maintenance of sinus rhythm among all patients with thyroid dysfunction.



Фигура 4. Смъртност от миокарден инфаркт според тиреоидната функция при хипотиреоидни пациенти – 75% (4 случая), пациенти без тиреоидна дисфункция – 12,6% (2 случая), хипертиреоидни пациенти – 12,7% (2 случая).

Figure 4. Death rate from myocardial infarction according to thyroid function – hypothyroid patients – 75% (4 cases), patients without thyroid dysfunction – 12,6% (2 cases), hyperthyroid patients – 12,7% (2 cases).

вокамерна хипертрофия с последваща сърдечна недостатъчност (6).

Връзката между хипотиреоидизма и повишения риск от атеросклероза е доказана в много епидемиологични проучвания и клинични студии (1, 11, 24). Хипотиреоидизмът често се съпътства от дислипидемия, повишена съдова резистентност и диастолна хипертония. Субклиничният хипотиреоидизъм, чиято честота на разпространение е далеч по-голяма от тази на явния, също се асоциира с повишен риск от атеросклероза и миокарден инфаркт (2, 4, 23). Различни клинични студии доказват връзката между субклиничния хипотиреоидизъм и намалената фибринолитична активност (16), както и с някои маркери за ендотелна дисфункция – хиперхомоцистеинемия, CRP (21).

При анализа на нашите данни при хипотиреоидните пациенти се потвърди добре известния риск от остър коронарен инцидент при тях. Резултатите от това ретроспективно проучване показаха също, че смъртността от миокарден инфаркт при хипотиреоидните пациенти е над 4 пъти по-висока от тази при останалите пациенти с миокарден инфаркт, хоспитализирани в ИКК (фигура 4).

Изводи

Посочените резултати, разкриващи повишена сърдечно-съдова болестност и смъртност при пациенти с тиреоидно заболяване, са важно допълнение към съществуващите вече проспективни проучвания в тази област. Адекватното лечение, водещо до еутиреоидно състояние може да предотврати тежките и остри сърдечно-съдови последици, но това не винаги е възможно. Терапевтични проблеми остават хроничният хипертиреоидизъм и окончателното му излекуване, кордарон-индуцираната тиреотоксикоза и прегозирането на щитовидни хормони (thyrotoxicosis factitia), което по литературни данни достига до 20 % от приемащите левотироксин. Недобре контролираният хипотиреоидизъм, поради влошаване на сърдечната

симптоматика, изисква предварителна ангиографска оценка за навременното откриване и лечение на налична коронаросклероза, което не е достатъчно използвано в рутинната практика. Ето защо, интернистите би трябвало внимателно да оценява тиреоидната функция при пациенти със сърдечно-съдови заболявания с оглед избягването на живота-застрашаващи усложнения.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Auer J, Berent R, Weber T, et al. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical cardiology* 2003; 26: 569-573
2. Biondi, B., E.A. Palmieri, G.Lombardi, S.Fazio. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*, 137, 2002, 904-914
3. Biondi, B., S.Fazio, F.Coltorti, E.A.Palmieri, C.Carella, G.Lombardi, L.Sacca. Reentrant atrioventricular nodal tachycardia induced by levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 2643-2645
4. Carle, A., P.Laurberg, I.B.Pederson, N.Knudsen, H.Perrild, L.Ovesen, L.B.Rasmussen, T.Jorgensen. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol*, 154, 2006, 21-28
5. Coppola, A.R. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA*, 2006, 11:63-64
6. D'rr, M., B.Wolff, D.M.Robinson. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2005, 673-677
7. Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293
8. Duntas, L.H., E.Mantzou, D.A.Koutras. Circulating levels of oxidized low-density lipoproteins in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*, 12, 2002, 1003-1007
9. Fommei, E., G.Iervasi. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 1996-2000

10. Hak, A.E., H.A.Pols, T.J.Visser, H.Drexhage, A.Hofman, J.C.M.Wittevan. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000, 132: 270-278
11. Kahaly, J.K. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 10,2000, 665-679
12. Kahaly, G.J. The thyroid and the heart. *Thyroid international*, 1998, 4
13. Kahaly, G.J., C.Kampmann, S.Mohr-Kahaly. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. *Thyroid*, 12, 2002, 473-481
14. Kahaly, G.J., S.Wagner, J.Nieswandt, S.Mohr-Kahaly, T.J.Ryan. Stress echocardiography in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 2308-2313
15. Klein, I., K. Ojamaa. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 344, 2001, 501-509
16. Nagasaki, T., M.Inaba, Y.Hemmi, Y.Kumeda, M.Uede, H.Tahara. Changes in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol*, 150, 2004, 125-131
17. Osman, F., M.D.Gammage, J.A.Franklyn. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid*, 12, 2002, 483-487
18. Osman, F., M.D.Gammage, M.C.Sheppard, J.A.Franklyn. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 963-967
19. Rodonti, N., A.B.Newman, E.Vittinghoff, N.Rekeneire. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med*, 165, 2005, 2451-52
20. Shimizu, T., S.Koide, J.Y.Noh, K.Sugino, K.Ito, H.Nakazawa. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid*, 12, 2002, 489-493
21. Tutzu, A. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr Journal*, 2005, 52, 84-94
22. Valcavi, R., C.Menozzi, E.Roti, M.Zini, G.Lolli, S.Roti, U.Guidicci, I.Portioli. Sinus node function in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1992, 239-242
23. Vanderpump, M.P.J., W.M.G.Tunbridge. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12, 2002, 839-847
24. Vargas, F., J.M.Moreno, I. Rodriguez-Gomez, R.Wangensteen, A.Osuna. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol*, 154, 2006, 197-212

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мира Сидерова

Клиника по Ендокринология МБАЛ "Св. Марина" Варна Бул."Хр.Смирненски"1
9010 Варна, Тел.052/302 851, вѣтр.247
e-mail:mirasiderova@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mira Siderova

Clinic of Endocrinology University Hospital
„St.Marina“ Varna 9010 Varna,
bul. Hr.Smirnenski 1 Tel. 052/302 851
e-mail: mirasiderova@abv.bg

Гликиран еластин и анти-еластинови антитела при пациенти с тип 2 захарен диабет

Петкова М.¹, С. Ганева¹, Г. Николов²

¹Клиника по ендокринология, УМБАЛ "Д-р Г.Странски"ЕАД, гр. Плевен,.

²Секция биология, Медицински университет, гр. Плевен.

Glycated Elastin and Anti- Elastin Antibodies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Petkova M.¹, S.Ganeva¹, G.Nicoloff²

¹Clinic of Endocrinology, UMHAT „Dr. G. Stranski“, Pleven,

²Department of Biology, Medical University, Pleven

Резюме

Образуването и натрупването на крайни продукти на гликирането [advanced glycation end-products (AGE)] в артериалната стена има ключова роля в патогенезата на микро- и макросъдовите усложнения при захарен диабет (ЗД). Нарушеният метаболизъм на еластина води до промяна в интегритета на съдовата стена и допринася за появата на хроничните усложнения на заболяването. Идентифицирането на гликирани протеини с различна продължителност на полуживот, от своя страна, може да служи за оценка на диабетния контрол за определен период от време.

Цел на настоящето проучване беше да се изследват нивата на: циркулиращ еластинов пептид (ЦЕП), гликиран еластин

Abstract

Accumulation of the advanced glycation end-products (AGE) in the arterial wall plays a key role in the pathogenesis of micro- and macro-vascular complications in patients with diabetes mellitus (DM). Identification of the glycated proteins with different half-life may be used for evaluation of glycemic control during certain period.

Aim of the study was to investigate the levels of: circulating elastin peptides (CEP), glycated elastin as a marker of AGE deposition and anti-elastin antibodies (AEAB) in sera in patients with different duration of Type 2 DM and in control non-diabetic subjects.

Patients and methods: The levels of: circulating elastin peptides, glycated elastin, and AEAB in the sera of 32 patients with newly-

и антитела към него като маркери за отлагане на крайни продукти на гликирането в серума на пациенти с различна давност на тип 2 ЗД и да се сравнят с тези при контролни лица без данни за ЗД.

Пациенти и методи: При 32 пациенти с новооткрит тип 2 ЗД, 23 пациенти с 3-годишна давност на заболяването и при 22 контролни лица без данни за ЗД бяха измерени нивата на: циркулиращ еластинов пептид, гликиран еластин и антитела към него (АЕАТ).

Резултати: Пациентите със ЗД и контролите не се различаваха по възраст. Пациентите с новооткрит ЗД имаха статистически значимо по-високо ниво на HbA_{1c} в сравнение с пациентите с 3-годишна давност на заболяването (11,5±0,6 % и 8,08±1,62 % съответно; p<0,005). Нивата на ЦЕП при пациентите с новооткрит захарен диабет (41±7нг/мл) бяха статистически значимо по-високи (p<0,005) в сравнение с тези на пациентите с тригодишна давност на ЗД (24±7,5нг/мл). При всички пациенти със ЗД нивата на гликиран еластин бяха статистически значимо по-високи в сравнение с контролните лица (p<0,05). Не беше намерена статистически значима разлика между нивата на изследвания параметър при двете групи пациенти със ЗД. При пациентите с 3-годишна давност на заболяването бяха установени статистически значимо по-високи нива на АЕАТ в сравнение с пациентите с новооткрит ЗД и с контролните лица (p<0,05). Извършените корелационен анализ показва статистически значима положителна корелация между нивата на HbA_{1c} и гликирания еластин при пациентите със ЗД.

Изводи: Намерените по-високи нива на гликирания еластин при пациентите с новооткрит ЗД в сравнение с контролните лица подсказват, че гликирането на протеини започва още преди диагностициране на заболяването. Установената корелационна зависимост между нивата на гликирания еластин и HbA_{1c} показва, че оптимизирането на гликемичния контрол би редуцира-

diagnosed Type 2 DM and in 23 patients with 3-years duration of Type 2 DM were measured. The results of the DM patients were compared with these of 22 control subjects.

Results: Mean age of the patients with Type 2 DM and control subjects was not statistically different. The level of HbA_{1c} was statistically significant higher in patients with newly-diagnosed Type 2 DM compared to the patients with 3-years duration of the disease (11,5±0,6 vs.8,08±1,62 %; p<0,005). The levels of glycated elastin were significantly higher in both groups of diabetic patients compared to the controls (p<0,05). There were no any statistically significant differences between the levels of glycated elastin in diabetic patients from both groups. The levels of АЕАВ were statistically significant higher in patients with 3-years duration of DM compared to the patients with a newly-diagnosed DM and controls (p<0,05). We found statistically significant positive correlation between the levels of HbA_{1c} and glycated elastin in patients of both groups with type 2 DM.

Conclusions: The higher levels of glycated elastin in our patients with newly-diagnosed Type 2 DM compared to the control subjects suggested that the process of the protein glycation preceded the diagnosis of the disease. The positive correlation between the levels of HbA_{1c} and glycated elastin show that improvement of glycemic control may prevent synthesis and accumulation of AGE's. The glycated proteins, we investigated, were long-lived and may be used for long-term glycemic control evaluation.

ло образуването и отлагането на AGE-продукти. Изследваният от нас гликиран протеин (еластин) има значителен период на полуживот и неговото ниво може да служи за оценка на контрола на захарния диабет за по-продължителен период от време.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: циркулиращ еластинов пептид, гликиран еластин, антитела, захарен диабет тип 2.

Захарният диабет се придружава от хронични васкуларни усложнения. Хипергликемията, дислипидемията и хипертонията допринасят за появата и напредването на асоциираната със заболяването атеросклероза. Специфичната роля на всеки един от тези независими рискови фактори във формирането на хроничните усложнения, обаче, остава не напълно изяснена.

Хипергликемията индуцира образуването на крайни продукти на гликирането [advanced glycation end-products (AGEs)], за които се счита, че играят ключова роля в патогенезата на диабетните микро- и макросъдови усложнения (3). Реакциите на неензимно гликиране между екстрацелуларните протеини и глюкозата са в основата на формирането на AGEs (15). Реакцията може да се реализира в значителна степен между всяка свободна amino-група от протеините (N-терминала или междуверижните групи от α -базисните аминокиселини) от една страна и свободните алдехидни или кето-групи от различна (фосфо)хексози или пентози от друга страна при условие, че полу-животът на протеините е достатъчно дълъг (6). Тази реакция има за резултат формирането на Schiff-бази (лабилни aldimine). Последните съединения претърпяват следваща обратима катализа до междинни Amadori продукти (стабилни кетоамини). образуването на AGEs е резултат от необратимата химична реакция на Amadori продуктите.

KEY WORDS: circulating elastin peptides, glycosylated elastin, antibodies, type 2 diabetes mellitus.

Въпреки, че основният механизъм за формирането на AGEs са процесите на гликиране, последни проучвания сочат участието на инсулиновия рецептор и по-точно на phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K) в ендокитната утилизация на тези продукти от рецептора им (RAGE). Последният регулира процесите на бърза деградация и елиминиране на AGEs (11). Крайните продукти на гликиране могат да модифицират функционални групи от протеини, което предизвиква абнормни реакции между молекулите, водещи до нарушение на тяхната функция. AGE-променените протеини отключват редица клетъчни отговори като повишена митогенна активност на макрофагите и хемотактична активност на съдовите гладкомускулни влакна. Нещо повече, беше доказано, че AGE взаимодействат с ендотелните клетки като индуцират експресията на атерогенни адхезионни молекули. Протеините, съдържащи AGE са високо имуногенни и при пациенти със ЗД се откриват anti-AGE антитела (10). Дългоживеещите протеини като колаген, еластин, кристалин и др. са особено податливи на AGE-модификации. При пациенти със ЗД и диабетна микроангиопатия се установяват повишени нива на серумния колаген тип IV и еластин. Промените в метаболизма на последния, вероятно участват в процесите на промяна интегритета на съдовата стена, а анти-еластиновите антите-

ла (АЕАТ) допринасят за съдовата увреда посредством имунните комплекси, съдържащи както еластинови пептиди, така и самите АЕАТ (2).

В клиничната практика се използват различни маркери за скрининг, диагностика и мониториране на пациенти със ЗД. Например, стойността на HbA_{1c} отразява гликемичния статус на пациентите за период от 4-6 седмици, а тази на фруктозамина за период от 7-14 дни. Освен тези показатели, количественото определяне на различни AGEs беше предложено като индекс за оценка на хипергликемията за по-дълъг период от време. Тази възможност се основава на факта, че AGE остават необратимо свързани с протеините и продължават да се натрупват за периода на живот на съответните белтъци (5).

Редица проучвания показват, че атеросклеротичните промени при тип 2 ЗД предхождат диагностицирането на заболяването. Измерването на различни плазмени гликирани протеини с по-дълъг живот би позволило на клиницистите да идентифицират пациентите с дисгликемия много преди изявата на ЗД и би подобрило мониторирането на ефекта от провежданото лечение.

Цел на настоящето проучване беше да се изследват нивата на: циркулиращ еластин пептид (ЦЕП), гликиран еластин и антитела към него като маркери за отлагане на крайни продукти на гликирането в серума на пациенти с различна давност на тип 2 ЗД и да се сравнят с тези при контролни лица без данни за ЗД.

Материали и методи

Проведеното клинично изследване е одобрено от Етичната комисия при Медицински Университет, гр. Плевен. Изследването се провеждаше в амбулаторни условия, след подписване на информирано съгласие от страна на пациентите.

В проучването участваха 32 пациенти с новооткрит тип 2 захарен диабет. В групата

с новооткрит ЗД бяха включвани пациенти на възраст между 45 и 65 години с Тип 2 ЗД, диагностициран до един месец преди проучването, без да са приемали антидиабетни средства. В групата с 3-годишна давност на заболяването участваха 23 пациенти от същия възрастов диапазон с диагностициран преди съответните години ЗД, лекувани с диета, перорални антидиабетни средства и/или инсулин с ниво на $HbA_{1c} < 10\%$. Контролите бяха 22 лица от същата възрастова група, без данни за ЗД. Изключвани от участие в изследването бяха пациенти и контролни лица с данни за: 1) сърдечно-съдови заболявания; 2) белодробни заболявания; 3) тежки пригружаващи заболявания (чернодробни, бъбречни със серумен креатинин $> 264 \mu\text{mol/l}$, малигнени и системни заболявания; 3) бременност и кърмене; 4) злоупотреба с алкохол и/или медикаменти.

Клиничната характеристика на пациентите и контролните лица е представена на таблица 1.

Кръвни проби за провеждане на изследванията се вземаха сутрин в 8:00ч. на гладно без сутрешен прием на антидиабетното лекарство в същия ден. При всеки пациент се измерваше височина в сантиметри (без обувки), тегло в килограми (без връхни дрехи) и се изчисляваше индекс на телесна маса (ИТМ). Артериалното налягане се измерваше след 10 минутен покой на пациента на лява ръка като се изчисляваше средното аритметично от три последователни измервания. Нивото на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) се изследваше с помощта на апарат Nycocard Reader II, производство на фирмата Axis-Shield PoC AS, Oslo, Norway. Методиката е сертифицирана от Национална програма за стандартизация на гликирания хемоглобин (NGSP-USA) и Ернпейската референтна лаборатория (ERL). Плазмен холестерол се определяше чрез ензимен колориметричен метод след ензимна хидролиза и оксигация (Chod-pap-method, Human gesellschaft fur biochemical and diagnostica, Germany). Плазмени триглицериди

Таблица 1. Клинична характеристика на пациентите със ЗД и контролните лица (средна стойност±SD)
Table 1. Clinical and Metabolic characteristic of the patients (Mean±SD)

Показател (Parameter)	(1) Пациенти с новооткрит ЗД (Newly diagnosed DM) (n=32)	(2) Пациенти с 3-годишна давност (3-years duration of DM) (n=23)	(3) Контролни лица (Control subjects)	P
Пол (м/ж) Sex (m/f)	23/9	14/9	10/12	
Възраст (год.) Age (years)	49,41±6,25	50,35±2,23	47,6±5,91	Между колони: 1 и 2>0,05 1 и 3>0,05 2 и 3>0,05
ИТМ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	28,79±5,98	32,0±7,22	27,0 ± 4,40	Между колони: 1 и 2<0,05 1 и 3<0,05 2 и 3<0,05
HbA1c (%) HbA1c (%)	11,57±0,65	8,08±1,62	5,54±0,97	Между колони 1 и 2<0,05 1 и 3<0,05 2 и 3< 0,05
Сер. хол. (ммол/л) S-Chol (mmol/l)	5,45±0,49	6,63±1,16	5,46± 0,95	Между колони: 1 и 2<0,05 1 и 3>0,05 2 и 3<0,05
ТГЛ (ммол/л) TGL (mmol/l)	2,30±0,57	2,71±2,04	1,5 ± 1,03	Между колони: 1 и 2>0,05 1 и 3<0,05 2 и 3<0,05

(пл. ТГЛ) се определяха с помощта на ензимен колориметричен метод след ензимна хидролиза с липаза (GPO-PDP method), с реактиви на фирмата: Hoffmann-La Roche, Wien, Austria.

Циркулиращ еластинов пептид, гликиран еластин и антитела към него бяха изследвани в имунологична лаборатория към катедра „Биология“ към ВМУ– гр. Плевен. Измерването на нивото на гликиран еластин беше осъществено посредством хидролиза на човешки еластин от аорта чрез химична модификация (алфа-еластин) и

AGE-хемоцианин. Използван бе поликлонален заешки серум срещу AGE-хемоцианин и овчи срещу алфа- еластина, като тяхната специфичност беше тествана посредством директна и компетитивна ELISA метод (9). Проведени бяха експерименти за специфичност на определяните антитела и антигени. Методите са характеризирани чрез параметрите на аналитична надежност: възпроизводимост на метода, чувствителност, специфичност, честота на групи грешки.

Статистическата обработка на дан-

ните бе осъществена с компютърна програма за биостатистически анализ Statgraphics plus 2.1. Използвани са методи за параметричен и непараметричен анализ. Изследваните показатели са отразени като средни стойности \pm стандартно отклонение SD (Standart deviation). Стойност на $p < 0,05$ е приета за сигнификантна

Резултати

Пациентите със ЗД и контролите не се различаваха по възраст. И в двете групи пациенти със ЗД броят на пушачите беше 17 човека. Данни за алкохолна консумация бяха установени при 7 пациенти с новооткрит ЗД и при 5 от тези с 3-годишна давност на заболяването.

Индексът на телесна маса (ИТМ) при пациентите с 3 годишна давност на ЗД беше статистически значимо по-висок в сравнение с този при пациентите с новооткрито заболяване и контролните лица. Пациентите с новооткрит ЗД имаха статистически значимо по-високо ниво на HbA_{1c} в сравнение с пациентите с 3-годишна давност на заболяването и контролите. Нивото на серумния холестерол беше статистически значимо по-високо при пациентите с 3-годишна давност на заболяването в сравнение с това при пациентите с новооткрит ЗД и контролите. Погобна разлика се наблюдава и по отношение нивата на серумните триглицериди (Табл.1.)

Изследваните нива на гликиран еластин, ЦЕП и АЕАТ при пациенти с новооткрит ЗД, с 3-годишна давност на заболяването и контролните лица са представени на Табл.2.

Таблица 2. Нива на гликиран еластин, циркулиращ еластинов пептид (ЦЕП) и АЕАТ при пациенти с различна давност на ЗД и контролни лица (средна стойност \pm SD).

Table 2. Levels of glycated elastin, circulating elastin peptide (CEP), and AEAB in patients with DM and control subjects (Mean \pm SD).

Показател (Parameter)	(1) Пациенти с новооткрит ЗД (Newly diagnosed DM)	(2) Пациенти с 3-годишна давност (3-years duration of DM)	(3) Контролни лица (Control subjects)	P
Гликиран еластин (нг/мл) Glycated elastin (ng/ml)	24 \pm 7,5	22 \pm 7,4	13,7 \pm 6	Between columns Между колона: 1 и 2 = 0,61; 1 и 3 < 0,05; 2 и 3 < 0,05
ЦЕП (нг/мл) CEP (ng/ml)	41 \pm 7	28 \pm 15	30 \pm 8	Between columns Между колона: 1 и 2=0,016; 1 и 3=0,024; 2 и 3=0,35
АЕАТ (екстинци) AEAB (ext.)	0,793 \pm 0,175	0,994 \pm 0,276	0,761 \pm 0,134	Between columns Между колона: 1 и 2=0,05; 1 и 3=0,65; 2 и 3=0,01

При всички пациенти със ЗД нивата на гликиран еластин бяха статистически значимо по-високи в сравнение с контролните лица ($p < 0,05$). Не беше намерена статистически значима разлика между нивата на изследвания параметър при двете групи пациенти със ЗД. Нивата на ЦЕП при пациентите с новооткрит ЗД бяха статистически значимо по-високи в сравнение с тези при контролните лица. При пациентите с 3-годишна давност на заболяването бяха установени статистически значимо по-високи нива на АЕАТ в сравнение с контролните лица и тези с новооткрит ЗД ($p < 0,05$). Такава разлика не беше установена по отношение на същия параметър между пациентите с новооткрит ЗД и контролните лица.

Извършеният корелационен анализ показва статистически значима положителна корелация между нивата на HbA_{1c} и гликирания еластин както при пациентите с новооткрит ЗД ($r = 0,491$; $p = 0,05$), така и при тези с 3-годишна давност на заболяването ($r = 0,793$; $p = 0,03$). Подобна корелационна зависимост беше установена и между нивата на HbA_{1c} и циркулиращия еластинов пептид ($r = -0,796$; $p = 0,041$), но не и с АЕАТ.

Дискусия

При пациенти със ЗД повишената интрацелуларна концентрация на глюкоза предизвиква биохимична дисфункция, водеща до повишено гликиране на протеини (3, 13, 14). В настоящето изследване е приложена методика, при която се използват антители, разпознаващи специфични AGE-модифицирани протеини с оглед определяне количеството на гликирани протеини (в случая - еластин) в плазмата на пациенти с тип 2 ЗД.

Циркулиращи серумни AGE са намерени при пациенти със ЗД и са били по-високи при тези, провеждащи хемодиализа (8). Ние също установихме статистически значимо по-високи нива на гликирания еластин както при пациентите с новооткрит ЗД, така и при тези с 3-годишна давност на заболяването в сравнение с тези при кон-

тролните лица. Едновременно с това не беше установена подобна разлика в нивата на този показател между пациентите със ЗД от двете групи. Нашите резултати подсказват, че процесите на гликиране предхождат диагностицирането на ЗД. Образованите крайни продукти на гликирането остават повишени в серума на диабетно болни за период от време, съответстващ на времето на полуживот на изследвания протеин. Тъй като еластинът представлява един от най-дългоживеещите протеини, то не се очаква да има разлика между неговите нива при пациентите с новооткрит ЗД и при тези с 3-годишна давност на заболяването. Независимо от това, обаче, намерената от нас статистически значима корелационна зависимост между нивата на HbA_{1c} и гликирания еластин, показва, че оптимизирането на гликемичния контрол има благоприятен ефект и върху еластиновия метаболизъм. Провеждането на проспективно наблюдение с проследяването на пациенти със ЗД за по-дълъг период от време би допринесло за изясняване на тези зависимости.

Нивото на ЦЕП в серума отразява процесите на неговата синтеза и деградация, както и съотношението между тях. Деструкция на еластин с високи нива на ЦЕП се наблюдава при различни системни заболявания (7). Нарушенията в обмяната на еластина вероятно участват и в патогенезата на съдовите усложнения при диабет. Намерените от нас статистически значимо по-високи нива на ЦЕП при пациентите с новооткрит диабет в сравнение с контролните лица показват, че още в началото на заболяването е налице нарушен метаболизъм на еластина с променено съотношение синтез/деградация в полза на синтеза. При нашите пациенти с 3-годишна давност на заболяването нивото на ЦЕП е статистически значимо по-ниско в сравнение с нивото при новодиагностицираните пациенти. Най-вероятна причина за това е включването на еластина в образуването на имунни комплекси, което води

до неговото изчерпване в циркулацията. Потвърждение на това могат да бъдат и намерените високи нива на АЕАТ при пациентите от същата група.

Имуногенността на еластина и циркулиращи АЕАТ за първи път са установени от Stein и съавт. (12), но тяхната физиологична и патофизиологична роля при човека се изучава интензивно в последните години. Функцията и ролята на АЕАТ е все още не напълно изяснена. Някои автори смятат, че последните са част от механизмите за очистване на организма от дезграционните продукти на еластина посредством ретикуло-ендотелната система (4). Vaydanoff и съавт. установяват, че циркулиращите еластинови имунни комплекси и АЕАТ участват във формирането на атероматозната плака при ЗД и допринасят за съдовата увреда (2).

Jaleel A. et al. изследва ефекта на кратковременно интензифицирано инсулиново лечение при пациенти с тип 2 ЗД, провеждали перорално лечение до момента и установява, че приложението на инсулин редуцира нивото на редица Amadori-модифицирани протеини (5). Изследван е и ефекта на постпрандиалната гликемия върху гликирането на по-краткоживеещи протеини и възможностите за редуциране на тяхното количество чрез постигане на оптимален гликемичен контрол (1). Изследваният от нас гликиран протеин има значителна продължителност на живот, което прави възможна оценката на провежданото лечение и на гликемичния контрол за съответния по-дълъг период от време. Пациентите с 3-годишна давност на заболяването са имали статистически значимо по-ниско ниво на гликиран хемоглобин. Всички те са провеждали перорално антидиабетно лечение за периода от 3 години. Нивото на HbA_{1c} , обаче оценява състоянието на гликемичния контрол само за периода на живот на еритроцитите – т.е. около 120 дни. Измерването на гликирани протеини с по-дълъг живот, каквито са тези, използвани в нашето изследване прави възможна

оценката на ефекта от провежданата терапия за значително по-дълъг период. Очистването на организма от гликираните протеини зависи от периода им на полуживот *in vivo*. Възможно е, обаче самият процес на не-ензимно гликиране да променя продължителността на полуживот на самите протеини. По този начин протеини с различна продължителност на полуживот могат да бъдат използвани с успех като средство за оценка на гликемичния контрол.

Важността на измерването от нас АЕАТ се определя и от факта, че техните нива се установяват абнормни в момента на диагностицирането на ЗД. Това показва, че назад във времето нивото на гликемията е било достатъчно високо, за да предизвика процеси на гликиране много преди клиничната изява на заболяването. Това поставя въпроса: възможно ли е използването на АЕАТ за скрининг на ЗД? До момента, обаче липсват мащабни проучвания в тази област.

Нашето изследване има някои ограничения, отнасящи се до това, че нивата на АЕАТ не са проследени за период от 3 години при едни и същи пациенти, а сравнява тези показатели при друга група пациенти с 3-годишна давност на заболяването. Подобно проследяване е обект на друго проучване, чиито резултати се очакват. Независимо от това, настоящето изследване прави опит да дефинира АЕАТ продуктите не само като маркер за съдова увреда, а и като възможно средство за оценка на гликемичния контрол.

Изводи

Намерените по-високи нива на гликиран еластин при пациентите с новооткрит ЗД в сравнение с контролните лица подсказват, че гликирането на протеини започва още преди диагностициране на заболяването. Установената корелационна зависимост между нивата на гликирания еластин и HbA_{1c} показва, че оптимизира

нето на гликемичния контрол би редуцирало образуването и отлагането на AGE-продукти. Изследваният от нас гликиран протеин (еластин) има значителен период на полуживот и неговото ниво може да служи за оценка на контрола на захарния диабет за по-продължителен период от време.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ahmed N, R. Babaei-Jadidi, S. Howell, P. Thornalley, P. Beisswenger. Glycated and Oxidized Protein Degradation Products Are Indicators of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 28(10), 2005, 2465-2471
2. Baydanoff S., G. Nicoloff, C. Alexiev. Age-related changes in anti-elastin antibodies in serum from normal and atherosclerotic subjects. *Atherosclerosis*, 63, 1987, 267-271.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature*, 411, 2001, 813-820.
4. Collburn K., J. Rambharose et al. Abnormally low antibody markers of elastin synthesis in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of musculoskeletal pain* 14(3), 2006, 13-18.
5. Jaleel A, P. Halvatsiotis, B. Williamson et al. Identification of Amadori-modified plasma proteins in type 2 diabetes and effect of short-term intensive insulin treatment. *Diabetes Care*, 28, 3, 2005, 645-651.
6. Gorus F., C. Mathieu, Gerlo E. How should HbA1c measurement be reported? *Diabetologia*, 49 (1), 2006, 11-19.
7. Kucich U., P. Christner, M. Lippman M et al. Immunologic measurement of elastin derived peptides in human sera. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 127, 1983, 28-30.
8. Makita Z., H. Vlassara, A. Cerami and R. Bucala. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biological chemistry*, 267, 8, 1992, 5133-5138.
9. Nicoloff G; A. Nikolov, D. Dekov. Serum AGE-elastin derived peptides among diabetic children. *Vascular Pharmacol.* 43(4), 2005;193-7.

10. Nicoloff G, S. Baydanoff, Ch. Petrova, P. Christova. Antibodies to advanced glycation and products in children with diabetes mellitus. *Vascular Pharmacology*, 39, 2002, 39-45.

11. Sano, H., T. Higashi, K. Matsumoto, J. Melkko, Y. Jinnouchi, et al. Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 1998, 86308637.

12. Stein F., M.P. Peress, L. Robert, N. Poliak. Anti-elastin antibodies in normal and pathological human sera. *Nature*, 207, 1965, 12.

13. Thornalley PJ, S. Battah, N. Ahmed, N. Karachalias, S. Agalou, R. Babaei-Jadidi, A. Dawnay. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J* 375, 2003, 581-592.

14. Thornalley PJ: Clinical significance of glycation. *Clin Lab* 45:263-273, 1999

15. Yui, S., T. Sasaki, N. Araki, S. Horiuchi, M. Yamazaki. Induction of macrophage growth by advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Journal of Immunology*, 152, 1994, 1943-1949.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Малина Петкова
Клиника по Ендокринология
УМБАЛ ЕАД Плевен, ул. „Г. Кочев“ 8 А
5 800 Плевен
E mail ina_petkov@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Malina Petkova
Clinic of Endocrinology
UMHAT- Pleven 8 G. Kochev Street
5 800 Pleven E mail ina_petkov@abv.bg

Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана българска популация по типа Cross-Sectional Study

Анна-Мария Борисова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Илиана Атанасова, Мирчо Вуков*, Нина Асланова, Йордан Влахов, Лилия Даковска

Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София, България

*Национален център по Медицинска информация, Медицински университет – София, България

Cross-Sectional Study on the Prevalence of Diabetes Mellitus in Non -Selected Bulgarian Population

Anna-Maria Borissova, Russanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Iliana Atanassova, Mirtsho Vukov, Nina Aslanova, Jordan Vlachov, Lilia Dakovska

University hospital of endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria

*National Centre of Medical information, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Задача: Целта на проучването е да се определи сред неподбрана българска популация ≥ 20 -годишна възраст разпространението на захарната болест.

Дизайн и методи: Данни от подготвен въпросник, кратко физикално изследване и кръвни проби са взети от 2415 лица на възраст ≥ 20 години. Популационната оценка е направена на база данните от Националния статистически институт от 31.12.2005 година по брой и разпределение по пол.

Резултати: Разпространението на захарния диабет в неподбрана българска по-

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of diabetes mellitus in non-selected Bulgarian population aged ≥ 20 years.

Research design and methods: Data from a structured questionnaire and brief physical examination, and blood sample were collected from 2415 individuals aged ≥ 20 years. Population estimates were calculated by applying sampling weights derived from the 31.12.2005 population of the Bulgarian Statistic Institute.

Results: The estimated national prevalence of diabetes in Bulgarian adults (≥ 20 years) was 8.3%, which included 5% previously diagnosed

пулация е 8,3 %. Честотата на ЗД сред жените е 7,2 %, а сред мъжете – 9,8 % (NS). Оказва се, че 5,0% от ЗД е диагностициран и 3,3 % - не е диагностициран. Това е 39,8% от ЗД в неподбраната българска популация. Нарушен въглехидратен толеранс (НГТ + НГГ) е налице в 5,36 % от изследваните лица – при 5,44 % от жените и 5,27 % от мъжете (NS).

Заклучение: Захарният диабет е нараснал в българската популация и 39,8 % от всички случаи на диабет не са диагностицирани. Това налага инициативи за повишение на ранната диагностика на диабета, с което ще се подобри здравния статус в страната.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: честота на диабета, програми за ранна диагноза

and 3,3 % newly diagnosed diabetes. The latter is 39,8% of diabetes mellitus in the non-selected Bulgarian population. Frequency of diabetes mellitus in women is 7,2 %, and in men – 9,8% (NS). The prevalence of impaired glucose tolerance (IFG + IGT) was 5,36% – 5,44% in women and 5,27% in men.

Conclusions: Diabetes prevalence is high in Bulgarian population and 39,8 % of all cases are undiagnosed. Programs for early diagnosis of diabetes mellitus will produce health benefits in the country.

KEY WORDS: diabetes prevalence, programs for early diagnosis

Понастоящем в света има около 150 милиона болни със захарен диабет, но броят им прогресивно нараства и ще достигне 300 милиона през 2025 година (12).

Захарният диабет е сериозен здравен проблем, който е свързан с остаряването на населението, с нарастващата урбанизация, хранителни навици, намалена физическа активност и други нездравословни навици в поведението и стила на живот (18).

Проучванията върху разпространението на заболяванията са важни за определяне на размера им и за определяне на приоритетите. Така в България още през 1947г. Проф. Иван Пенчев по медицинските свидетелства за хранителни продукти в 388 селища на страната отчита болестност от захарен диабет 0,2% (1), а през 1979 г. Проф. Тодор Стайков на базата на анкета отчита 4,9 пъти по-висока болестност от захарен диабет-0,93% (1). За период от

30 години (1957-1987 г) честотата на захарния диабет нараства 7,7 пъти и достига 1,5% от населението (2). През 1997г. в здравните заведения на страната са регистрирани около 170 000 болни със захарен диабет, което е около 2% от цялото население (3). Следователно за срок от 50 години (1947-1997 година) болестността от захарен диабет в България е нараснала 10-кратно.

Целта на настоящото изследване е да се определи актуалното разпространение на захарната болест в неподбрана българска популация.

Проучването е проведено между 2 Януари и 17 февруари 2006 г. в 4 големи региона на страната – северна-средна България (град Велико Търново и град Троян), югозападна България (град Сангански и столицата София), южна-средна България (град Пловдив) и югоизточна България – (град Кърджали) – общо 28 гнезда.

Таблица 1. Болестност от захарен диабет в България (1963-1997)

Table 1. Diabetes mellitus prevalence in Bulgaria (1963-1997)

	1963	1973	1981	1985	1990	1993	1997
болестност/ prevalence (%)	0,19	0,52	1,01	1,25	1,61	1,78	1,96

*Д. Коев. Захарен диабет. В: *Ендокринология*, ред. Б. Лозанов, София, Тулия, 2000, 827-875.

По данни на Национален статистически институт от 31.12.2005 г. населението на България е 7 718 750 жители – 3 743 327 (48,49%) мъже и 3 975 423 (51,51%) жени (4).

Материал

В проучването бяха включени 2415 лица – 1348 жени (55,80%) и 1067 мъже (44,20%). Задължително изискване за включване в проучването бе лицата да са ≥ 20 -годишна възраст, а горна възрастова граница не се постави. Най-възрастният изследван е жена на 92 години.

Изследваните 2415 лица бяха разпределени в три възрастови категории – група А (≥ 20 -44г), група Б (45-59г), група В (≥ 60 г) общо и според пола си (таблица 2) и според индекса на телесна маса (BMI) – таблица 3.

Методи

Чрез Националния център за медицинска информация бяха предварително подбрани регионите за проучване, оптималния репрезентативен брой изследвани лица за всеки регион, както и метода на случайната рандомизация при подбора на изследваните лица – учители, полицаи, пожарникари, общински служители, лекари, работници от заводи и фабрики, продавачи от магазините Бриколаж, старци от домове и свободно живеещи. За постигане на оптимални таргетни параметри на проучването се имаше предвид очаквана честота на заболяването 6% от прицелната популация, confidence level – 95% и absolute precision – 5%.

Бе подготвен въпросник, в който се

включиха възможните рискови фактори за захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) – пол, възраст, фамилна история за захарен диабет (родители или роднини), заболявания в миналото или в настоящето, настоящо лечение (ако токава се провежда), тегло, ръст, индекс на телесна маса (BMI). Предварително всяко лице е гало писмено съгласие за участие в проучването. Създаден бе екип от ендокринолози и технически сътрудници от Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София. Екипът по предварително подготвен маршрут посети всяко набелязано за проучването гнездо; въпросникът бе попълнен чрез интервю лице в лице; последва физикален преглед – ръст, тегло, кръвно налягане.

1. Кръвни проби след венепункция на а.субиталис бяха вземани след 12-часов нощен глад за определяне на кръвна захар. При плазмена глюкоза на гладно $\leq 6,0$ mmol/l лицето е квалифицирано като здраво, а при гликемия на гладно $\geq 7,0$ mmol/l – за диабетик. При гликемия на гладно между 6,1 и 6,9 mmol/l следва провеждане на oГТТ (75 g глюкоза в 200 ml вода) и повторно изследване на гликемията на 120 минута при 139 лица – 5,75 % (Report of a WHO/IDF Consultation 2006. Definition and diagnosis of Diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, Geneva).

Гликемията е определяна чрез автоматична глюкозо-оксидазна процедура, използвайки Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche) – кръвна захар $4,9 \pm 0,3$ mmol/l and Presipath (Roche) – кръвна захар – $12,6 \pm 0,5$ mmol/l.

Таблица 2. Разпределение по възраст и пол на изследваните 2415 лица

Table 2. age and sex distribution of the 2415 studied subjects

група средна възраст/пол group mean age/sex	общо/total n=2415 средна възраст/ mean age 47,72±14,82	жени/women n=1348 (55,8%) средна възраст/ mean age 48,68±14,40	мъже/men n=1067 (44,2%) средна възраст/ mean age 46,51±14,49
група А/group A 20-44 години/years (44,3%)	1071 (34,8±6,4)	557 (35,2±6,3)	514 (34,3±6,5)
група Б/group B 45-59 години/years (35,5%)	857 (51,4±4,0)	484 (51,3±3,9)	373 (51,5±4,2)
група В/group C 60 години/years (20,2%)	487 (69,5±7,2)	306 (69,2±7,0)	181 (69,2±7,4)

Таблица 3. Среден индекс на телесна маса (BMI) по възраст и пол

Table 3. Mean BMI according to age and gender

група възраст/пол group mean age/sex	общо (n=2403) брой/процент	жени (n=1341) брой/процент	мъже (n=1062) брой/процент
група А/group A 20-44 години/years	n=1067 25,60±5,09	n=557 24,32±5,44*/**	n=510 27,02±4,26*
група Б/group B 45-59 години/years	n=853 28,01±4,91	n=480 27,56±5,44	n=373 28,60±4,05
група В/group C 60 години/years	n=483 28,01±4,38	n=304 28,04±4,34**	n=179 27,95±4,47

* $p < 0.001$ – жени срещу мъже; ** $p < 0.001$ – жени група А срещу група В;
* $p < 0.001$ – women v.s. men; ** $p < 0.001$ – women group A v.s. group C;

Статистическа обработка

А. Описателни методи и методи за оценка

Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение и 95 % доверителен интервал

на средната; Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти); Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

Параметрични – Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни; Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за повече от две независими групи – проверка за равенство на повече от две средни стойности;

Непараметрични методи – Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива; Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално; Метод на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на средни стойности в повече от две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално; Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

В. Корелационен и регресионен анализ – Коефициент на линейна корелация – параметричен (Pearson) и непараметричен (Spearman); Логистичен регресионен анализ – връзка между бинарна (дихотомна) зависимост и множество количествени и качествени променливи.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α . Като потенциални фактори, участващи в множествения логистичен регресионен анализ (multiple logistic regression analysis), се смятат променливи за които $P < 0,1$ при изучаване на самостоятелното им действие (univariate (simple) logistic regression analysis) (11, 14, 15).

За обработка на данните от проучването беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 11. 0. 1.

Резултати

Интерпретацията на оГТТ е както следва:

- захарен диабет – недиагностициран до момента (НД-ЗД) – при гликемия на 120та минута $\geq 11,1$ mmol/l (10 лица)
- нарушен глюкозен толеранс (НГТ) – при гликемия на 120^{ма} минута $\geq 7,8$ - $< 11,1$ mmol/l (53 лица)
- нарушена гликемия на гладно (НГГ) – при гликемия на 120^{ма} минута $< 7,8$ mmol/l (76 лица)

На базата на тези критерии изследваните лица бяха разделени в три групи (19):

2. Лица без захарен диабет – здрави (не-ЗД)
3. Лица с предварително диагностициран (известен) захарен диабет (тип 1 и тип 2) – диагностициран захарен диабет (ДЗД)
4. Лица с новодиагностициран захарен диабет (в настоящото проучване) – недиагностициран захарен диабет (НДЗД)
5. Лица с нарушен глюкозен толеранс – НГТ (в настоящото проучване)
6. Лица с нарушена гликемия на гладно – НГГ (в настоящото проучване)

Разпространението на захарната болест в изследваната неподбрана българска популация е 8,3 % (за жени – 7,2 %, за мъже – 9,8 %, NS), таблица 4.

Обсъждане

Захарен диабет тип 2 се среща все често, защото все повече превалява зестояният начин на живот и затлъстяването (17).

Разпространението на захарния диабет (диагностициран и недиагностициран) сред лицата в зряла възраст (≥ 20 години) в САЩ през 1998 г. е 7,8%, отбелязвам Harris M. et al. (10).

През 2000 г. в Австралия (AusDiab study) се отчита болестност от захарен диабет 7,4%, като половината от него не е диагностицирана (12), а според Harris M. et al. (1998)

Таблица 4. Разпространение на захарния диабет и възлехидратните нарушения в неподбрана българска популация

Table 4. Diabetes mellitus IFG and IGT prevalence non-selected Bulgarian population

Група/group	Общо/total (n= 2403)	Жени/women (n=1341)	Мъже/men (n=1062)
Диагностициран ЗД (ДЗД) Diagnosed DM (DDM)	121 (5%)	69 (5,1%)	52 (4,9%)
Недиагностициран ЗД (НДЗД) Undiagnosed DM (UDDM)	80 (3,3%)	28 (2,1%)	52 (4,9%)
Захарен диабет-общо Diabetes mellitus - total	201 (8,3%)	97 (7,2%)	104 (9,8%)
Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) Impaired glucose tolerance (IGT)	53 (2,2%)	34 (2,5%)	18 (1,8%)
Нарушена гликемия на гладно (НГГ) Impaired fasting glycemia (IFG)	76 (3,16%)	39 (2,9%)	37 (3,5%)

в САЩ 30 % от случаите със захарен диабет не са диагностицирани.

Азиатско международно проучване дава честота на захарния диабет при лица над 35-годишна възраст 9,6% и половината са новодиагностицирани случаи (6).

В Иран през 2003 се съобщава, че лица над 30-годишна възраст в 14-23% имат диабет или НВТ и половината от диабетите не знаят за заболяването си (13).

През 2006 г. в неподбрана българска популация 8,3% от населението ≥ 20 -годишна възраст има захарна болест. Трябва да се има предвид, че известният диагностициран захарен диабет е 5,0%. Сравнявайки с данните от 1997 година, когато по броя хоспитализации се отчита заболяемост 2%, то ние днес трябва да отчетем за този период от 9 години повече от двукрат-

но увеличение на болестността от захарен диабет в българската популация. В други проучвания също се отчита значително увеличение на болестността от захарен диабет. Например Dunstan DW. et al. 2002 (8) отчитат удвояване на захарния диабет през последните 20 години, а Harris M. et al. подчертават бързото нарастване в разпространението на това заболяване и цитират данни за възрастовата група 40-74 години. От 8,9% през 1976-1980 г. захарният диабет достига 12,3% през 1988-1994 г (10).

В AusDiab study се посочва честота на нарушен глюкозен толеранс в 16% (НГТ или НГГ) (8), а в азиатско международно проучване се отчита честота на нарушена гликемия на гладно – 5,4% (6). В нашето проучване честотата на нарушения глюкозен толеранс е 5,36% (НГТ-2,2% и НГГ-3,16%).

Честотата на диабета респективно НГТ+НГГ при жени ≥ 20 -годишна възраст в неподбрана българска популация през 2006 г. е 7,2% респ. 5,44%, а при мъжете – 9,8% респ. 5,27%. Разликите не са значими. Tuomilehto J. et al. през 1991 г. съобщават при лица на възраст 45-64 г. съответно за жените честота на диабета 4,6% и за НГТ – 5,1%, а за мъжете – 5,7% респ. 3,1% (16). Следователно и в двете проучвания захарният диабет превалява при мъжете спрямо жените. В повечето развити страни честотата на захарния диабет е по-голяма сред жените отколкото при мъжете (7), а в развиващите се страни не се намира значима разлика в разпространението на захарния диабет между двата пола (5).

В ранните си етапи захарният диабет тип 2 не дава никакви симптоми и минават много години преди да бъде диагностициран. Действителният брой лица в зряла възраст с Т2ЗД може да бъде 1,5 пъти по-голям от броя диагностицирани диабетници, заявяват Dunstan D et al. 2001 (9).

Недиагностицираният захарен диабет т.е. новооткрит по време на нашето проучване захарен диабет, е 3,3%. Това е близо половината от захарния диабет в изследваната неподбрана популация и по-точно 39,8% от всички диабетници. Следователно може да се подозира, че голяма част от населението страда от сърдечно-съдовите усложнения на захарния диабет без да знае за съществуването му и без да са предприети адекватни здравни грижи. Така сърдечно-съдовият „часовник“ започва да тиктака много години преди откриването и диагностицирането на захарния диабет (9). В нашата страна този часовник тиктака за близо 40 % от диабетниците, които не знаят за съществуването на заболяването си.

Заключение – честотата на ЗД е 8,3% сред неподбрана българска популация и 39,8% от него не е диагностициран. Необходимо е да се иницират програми за ранна диагностика на ЗД с цел превенция на

сърдечно-съдовите усложнения на заболяването и подобрене на здравния статус на населението в страната.

Благодарности: В Проучването взеха участие още: Кристина Панчева, Гергана Анталавичева, Татяна Корнилова, Донка Божилова, Елена Ставрева. BEDEP study е подкрепено от Българско гружество по ендокринология, Университетска болница по ендокринология към Медицински университет-София и още 13 спонсора (Berlin-Chemie, GSK, MerckDarmstadt-Aquachim, Abbott, Eli Lilly, NovoNordisk, Servier, Bayer, Abbott Lab Diagn Div-Adix, Municipal-Troyan, Novotel-Plovdiv, factory Medica-Sandansky, Health Inspection-Kardgaly). Проучването е пробегено, анализирано и интерпретирано от изследователите независимо от спонсорите. Проучването подкрепиха още: Валерия Йотова, Валя Мичорова, Красимир Анастасов, Красимир Визев, Славкова, Райкова, Ваня Костова, Бочуков, Фердинандов, Стайкова, Велев и отец Боян Саръев.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Андреев Д, Пампулов Л, Велева Н, Стайков Т. и сътр. Заболявания на ендокринния панкреас. В: Клинична ендокринология, ред. Е. Бозаджиева, София, Медицина и физкултура, 1982, 388-440.
2. Коев Д. Епидемиология на захарния диабет. В: Клинична ендокринология, ред. Д. Коев, София, Медицина и физкултура, 1993, 269.
3. Коев Д. Захарен диабет. В: Ендокринология, ред. Б. Лозанов, София, Тулия, 2000, 827-875.
4. Национален статистически институт от 31.12.2005г. Публикуван на 30.03.2006 г. <http://www.nsi.bg/Population/Population.htm>.
5. Al-Mahroos F: High prevalence of diabetes in Bahrainis. Diabetes Care. 21: 1998; 936-942.

6. Aekplakorn W, Stolk R.P, Neal B. et al. The Prevalence and Management of Diabetes in Thai Adults. The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia. *Diabetes Care* 26:2758-2763,2003.

7. The DECODE Study Group on behalf the European Diabetes Epidemiology Group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from European studies. *Diabetologia*. 1999.

8. Dunstan DW, Zimmet P, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.

9. Dunstan D, Zimmet P, Welborn T et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.

10. Harris M, Flegal K.M, Cowie C.C. et al.(1998) *Diabetes Care* 21,518-524.

11. Hosmer D.W, Lemeshow S (1989) Applied Logistic Regression. *John Wiley & Sons, Inc*, New York, p.307.

12. Jonathan E Shaw and Donald J Chisholm. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *MJA* 2003; 179 (7): 379-383.

13. Larijani B, Zahedi F, Aghakhani Sh. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Iran. *Shiraz Medical Journal* 2003,4,4.

14. Lloyd Fisher, Gerald van Belle (1993) Biostatistics. In: A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC*. New York, p 991.

15. Paul Kinnear, Colin Gray (1997) SPSS for Windows Made Simple. In: *Psychology Press, East Sussex*, UK, p 386.

16. Tuomilehto J. et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Middle-Aged Population of Three Areas in Finland. *Int J of Epidemiology* 1991,4,20,1010-1017.

17. Tuomilehto J. et al. Prevention of Type 2 Diabetes mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2001,Vol 344:1343-1350.

18. WHO. Prevention of Diabetes mellitus. *Technical Report Series no.844*. WHO, Geneva, 1994.

19. WHO (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
УСБАЛЕ Дамян Груев 6
София – 1303, България

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
USTTE Str. Damian Gruev 6
Sofia – 1303, Bulgaria

„Предиабет“ – същност, значение и перспективи

Невена Чакърова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,
Медицински Университет, София

„Prediabetes“ – definition, importance and perspectives

Nevena Chakarova

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

Резюме

„Предиабет“ е сравнително нов термин, включващ две състояния на нарушения във въглехидратния толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и намален глюкозен толеранс (НГТ), които заемат междинно място между нормогликемия и захарен диабет.

Подобно на захарния диабет, „предиабет“ придобива мащабите на епидемия, като засяга между 10 и 30 % от населението на света. Индивидите с „предиабет“ носят неколкостранно по-висок риск от развитие на захарен диабет.

„Предиабет“ представлява и състояние на повишен сърдечно-съдов риск, който е различен при хората с НГГ и тези с НГТ. Натрупаните до момента данни са

Abstract

„Prediabetes“ is a relatively new term, including two conditions of abnormal glucose tolerance – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), taking an intermediate position between normoglycemia and diabetes.

Similarly to diabetes, „prediabetes“ is gaining the size of an epidemic, affecting 10 to 30 % of world's population. Subjects with „prediabetes“ are at increased risk of developing diabetes.

„Prediabetes“ is also a condition of increased cardiovascular risk, which is different in subjects with IFG and IGT. The existing data is controversial, the concept for a stronger relationship between IGT and cardiovascular diseases predominating. A possible link between

противоречиви, но се налага становище-то за по-силна връзка между НГТ и сърдечно-съдовите заболявания. Като най-вероятен механизъм, свързващ хипергликемията с развитието на съдовите лезии, се посочва окислителният стрес, който води до ендотелна дисфункция, субклинично възпаление, протромботично състояние и развитие на атеросклероза.

„Предиабет“ представлява перспективна област, разкриваща възможности за превенция на водещи социално значими заболявания, каквито са сърдечно-съдовите и захарен диабет тип 2.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: „предиабет“, нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс, окислителен стрес, сърдечно-съдов риск

„Предиабет“ – значение на понятието

Терминът „предиабет“ навлезе в последните години в медицинската литература като сборно понятие, обединяващо двете междинни състояния на нарушения във въглехидратния толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и намален глюкозен толеранс (НГТ), заемащи спектъра между физиологичните стойности на кръвната захар и захарния диабет.

Намаленият глюкозен толеранс съществува като понятие от 1980г и според критериите на Световната Здравна Организация (СЗО) се определя като стойности на плазмената глюкоза на 120-та минута в хода на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) между 7,8 и 11,0 ммол/л. (44) Нарушената гликемия на гладно е сравнително нова категория, въведена от СЗО и Американската Диабетна Асоциация (АДА) през 1997-1999г, и с нея се означават стойностите на плазмената глюкоза след 8-12 часова нощно гладуване между 6.1 и

hyperglycemia and vascular lesions appears to be the oxidative stress, which causes endothelial dysfunction, subclinical inflammation, prothrombotic state and atherosclerosis.

„Prediabetes“ is a perspective field, providing opportunities for prevention of disorders of social importance - cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS: „prediabetes“, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, oxidative stress, cardiovascular risk

6,9 ммол/л. (43) През 2003 АДА ревизира критериите и понижи долната граница на НГГ на 5.6ммол/л.

Независимо, че вече придоби популярност и се използва широко, терминът „предиабет“ не е официално признат и от самото начало съществува с уговорката, че е необходимо разглеждането и утвърждаването му от организации като СЗО и Международната Диабетна Федерация (IDF), поради което се изписва в кавички. Ретроспективно терминът предиабет съществува от 40-те години на миналия век, като в него се е влагало различно значение. Най-често с предиабет са се означавали годините преди поставянето на диагнозата захарен диабет, при пациенти с вече установено заболяване. Възраждането на термина и новото му значение идват от САЩ, където през 2002 година за първи път гържавният секретар по здравеопазване използва „предиабет“ за хора с НГГ и НГТ. Няколко са причините за извести резерви

по отношение правилността на понятието „предиабет“. Не всички хора с „предиабет“ ще развият задължително захарен диабет и определянето им по този начин не е приемливо от етична гледна точка. От друга страна категорията „предиабет“ не включва индивидите с висок риск от развитие на захарен диабет, които нямат отклонения във въглехидратния толеранс. Не на последно място, звученето на термина „предиабет“ отклонява вниманието от един негов много важен аспект, а именно значението му на сърдечно-съдов рисков фактор.

Всичко това доведе до ревизия на терминологията и дефинициите на категориите на нарушен въглехидратен толеранс и според последните препоръки на СЗО от ноември 2005 терминът „предиабет“ не е уместен и на негово място се предлага понятието интермедиерна хипергликемия (intermediate hyperglycemia), критериите за НГТ се запазват непроменени, а долната граница на НГГ остава 6.1ммол/л. (27)

Основни проблеми

„Предиабет“ или интермедиерна хипергликемия, тази област поставя още редица въпросителни освен правилното ѝ наименование и в момента както и за в бъдеще ще представлява обект на интензивни проучвания и нарастващо внимание, както в научната, така и в обществената сфера.

Големият интерес към „предиабета“ е продиктуван от няколко много важни негови аспекта – пряката му връзка със заболяемостта от захарен диабет тип 2, възможностите за превенция и значението му на самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор.

Епидемиологични данни

Днес говорим за епидемия от захарен диабет – според данни на IDF в света има над 240 милиона души, страдащи от диабет, а към 2025 година се очаква броят им

да нарасне на 350 милиона. Наблюдава се намаляване на възрастовата граница на заболяемостта и все по-често захарен диабет тип 2 се среща в юношеската и младата възраст. Тези тревожни тенденции представляват глобален проблем, свързан със съвременния начин на живот - урбанизация, ниска физическа активност, консумация на висококалорийни храни и психологически стрес. Епидемиологичните данни за честотата на „предиабет“ не са така точни, но той засяга приблизително между 10-30 % от хората в различните популации и също може да бъде определен като разрастваща се епидемия. Много често „предиабет“ се асоциира с другите компоненти на метаболитния синдром, който сам по себе си носи петкратно повишен риск от развитие на захарен диабет. Всяка година 4 до 9 % от хората с „предиабет“ развиват захарен диабет, а около 60% от диабетниците са имали предшествващи НГТ или НГТ. (38)

Данните от проведените досега проучвания показват преваляване на случаите с НГТ спрямо тези с НГГ, както и полови и възрастови различия в разпределението им – НГТ е по-чест при жени, докато НГГ се среща по-често при мъже, а с възрастта честотата на НГТ нараства, докато тази на НГГ достига плато в средната възраст. (31) Припокриването между двете групи не е голямо – по-малко от половината от индивидите с НГГ имат и НГТ. Още по-малък е процентът на индивидите с НГТ, които имат НГГ-около 20-30 %. За сега се смята, че рискът от развитие на захарен диабет при двете състояния на „предиабет“ е почти сходен. Най-висок риск от прогресия към захарен диабет (около 12 пъти по-висок риск) носи съчетанието от НГГ и НГТ. (36) Наскоро публикуваните резултати от проучването ADDITION, в което се оценява прогресията от НГГ и НГТ към диабет при лица с повишен риск от развитие на заболяването, проследени за период от една година, посочват развитие на диабет

17,6 и 18,8 на 100 човеко-години съответно за групите с НГГ и с НГТ. Ако групата с НГТ се разглежда като две отделни категории – изолиран НГТ и съчетание от НГГ и НГТ, тогава заболяемостта от диабет за една година е съответно 12,0 и 28,1 на сто човеко-години. (26)

Доказано е, че при „предиабет“ са налице промени в инсулиновата чувствителност, β -клетъчната маса и функция. (24) В проучване върху морфологичните промени, свързани с регулацията на β -клетъчната маса в панкреаса, колективът на A. Butler установява, че при хора със захарен диабет тип 2 с нормално тегло и при такива с наднормено тегло или затлъстяване е налице намаление в относителния β -клетъчен обем. При лицата с ИТМ < 25 kg/m² намалението в относителния β -клетъчен обем е 41%, а при тези с ИТМ > 27 kg/m² – 63 % спрямо съответстващите им по възраст и ИТМ контролни групи с нормален глюкозен толеранс. Групата индивиди с НГГ и ИТМ > 27 kg/m² показва дефицит в относителния β -клетъчен обем много сходен с този на диабетичите с нормално телесно тегло – 40 %. (5) В проучването IRAS са проследени промените във функцията на β -клетката, оценени чрез индекса на инсулинова чувствителност (S_i) и ранния инсулинов отговор (AIR), за период от 5,2 години при индивиди с нормален глюкозен толеранс, НГГ и захарен диабет тип 2. Резултатите показват че инсулиновата чувствителност намалява с годините във всички групи, а промените в ранния инсулинов отговор определят глюкозния толеранс – нормалният глюкозен толеранс се поддържа за сметка на повишение в инсулиновата секреция, липсата на компенсаторно увеличение в секрецията води до НГТ, а намалението на секрецията – до изява на диабет. (15) Намалената инсулинова чувствителност, високата инсулинемия на гладно и намалената първа фаза на инсулинова секреция представляват независими и с адитивен ефект предиктори за прогресията на глюкозния толеранс през неговите

етапи – от нормогликемия към „предиабет“ и от „предиабет“ към захарен диабет. (40-42) Спорен е обаче въпросът за патофизиологичните механизми, лежащи в основата на НГГ и НГТ. Според едни автори при НГГ водеща е инсулиновата резистентност, а при НГТ намалената първа фаза на инсулинова секреция, други автори посочват обратното. Противоречивите резултати вероятно се дължат на различните методики, използвани за оценка на инсулиновата резистентност – при индиректно определяне на инсулиновата резистентност чрез индекса HOMA-IR резултатите посочват НГГ като състояние на по-изявена инсулинова резистентност, докато при директното ѝ измерване чрез хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника, резултатите са в полза на НГТ. (16,19) Интересен е фактът, че промени във функцията на бета клетката са установени и при индивиди с нормален въглехидратен толеранс, но с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

„Предиабет“ и сърдечно-съдов риск

Връзката между хипергликемията и усложненията от микро- и макроваскуларен тип е безспорна. Определените прагови стойности за различните категории на въглехидратен толеранс се основават на статистически установени стойности на кръвната захар на гладно и след обременяване, над които се повишава значимо риска за развитието на съдови усложнения, както и на обусловената от тях смъртност. Обособяването на категорията „предиабет“ е опит да се диференцира една група от хора със значим риск за възникването на усложнения от макроваскуларен тип, каквито са сърдечно-съдовите. (38) Проведените редица мащабни популационни проучвания показват, че връзката между гликемията и сърдечно-съдовата патология се простира далеч отвъд границите на захарния диабет и дори на „предиабета“. (12) Общата смъртност и смъртността от

сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) показват корелация с нивото на кръвната захар на гладно и след обременяване, включително и в областта на нормогликемията. Индивидите с НГТ имат 1,48 пъти по високо ниво на обща смъртност и 1,66 пъти по висок риск от смърт от ССЗ в сравнение с индивидите с нормален глюкозен толеранс. За индивидите с НГТ общата смъртност и смъртността от ССЗ е между 1,19 и 1,28 пъти по-висока от тази на индивидите с нормален глюкозен толеранс. Отделните проучвания съобщават различни модели на зависимостта между смъртността от ССЗ и гликемията и различни прагови стойности на кръвната захар, над които рискът нараства значимо. Връзката между стойностите на кръвната захар на 2-я час след обременяване и смъртността от ССЗ според проучването DECODE е линейна без долна граница за кръвната захар, докато според Whitehall study линейна зависимост се наблюдава над стойността 4,6 ммол/л, а в проучването Paris Prospective Study се описва зависимост под формата на J-крива с най-ниски нива на смъртност в зоната 6 ммол/л.(4) За гликемията на гладно проучването DECODE, след уеднаквяване по другите сърдечно-съдови рискови фактори, намира независима връзка между гликемията на гладно и смъртността от ССЗ за стойности на кръвната захар над 7 ммол/л, други проучвания посочват гранична стойност от 5,5 ммол/л. (13,27,31) Проучвания сред амбулаторни или хоспитализирани пациенти по повод коронарно заболяване, показват значимо превалиране на случаите с отклонения във въглеродния толеранс – новооткрит захарен диабет, НГТ или НГГ, като процентът варира в различните проучвания, но за всички е над 50 % от случаите (58-64 %).(2) Освен това, установено е, че кръвната захар към момента на хоспитализацията има прогностична стойност по отношение изхода на заболяването. Така пациентите с миокарден инфаркт и отклонения в глюкозния толеранс имат по-лоша прогноза в сравне-

ние с тези с нормален глюкозен толеранс. Натрупаните до момента данни за сърдечно-съдовия риск при „преддиабет“ са нееднозначни и вероятно ще продължават да се преоценяват установените референтни области за НГГ и НГТ, подобно на съществуващото в момента несъответствие между ADA и IDF по отношение на долната граница на НГТ.

Продължава да бъде спорен и въпросът кое от двете състояния на „преддиабет“ – НГГ или НГТ е свързано с по-голям сърдечно-съдов риск. Публикуваните съобщения са разнопосочни – някои автори смятат, че рискът за двете групи е сходен, според други проучвания рисковият профил при НГГ не се различава от този при индивидите с нормален глюкозен толеранс, малка част посочват НГГ като състояние, свързано с по-висок сърдечно-съдов риск, но надделява мнението, че сърдечно-съдовият риск се асоциира с НГТ. (3,22,29,36)

Според данните от проучването RIAD, дебелината интима-медия (IMT) на общата сънна артерия, която представлява ранен и надежден маркер за субклинична атеросклероза и риск от МСБ и ИСБ, показва статистически значима връзка с гликемията на 2-рия час след обременяване, но не и с кръвната захар на гладно.(4) Кръвната захар и особено инсулинемията на 2-рия час след обременяване, показват силна зависимост с броя засегнати коронарни артерии и наличието на прекаран миокарден инфаркт, докато такава връзка не се установява по отношение на същите параметри на гладно. (20,28,30) Резултатите от няколко проучвания (Hoorn study, Framingham Offspring Study и Finish East-West Study) показват, че кръвната захар на втория час след обременяване се оказва независим и с по-силна предиктивна стойност параметър за общата смъртност и смъртността от ССЗ, в сравнение с HbA_{1c} и плазмената глюкоза на гладно, която е с най-слаба предиктивна стойност. (14,25,32)

Налага се теорията, че вероятният

патогенетичен механизъм, свързващ постпрандиалната хипергликемия с увреждането на съдовата стена е окислителният стрес, водещ до ендотелна дисфункция, субклинично възпаление, протромботично състояние и формиране на атеросклеротична плака. Захарният диабет се характеризира със силно нарушен баланс между оксиданти и антиоксиданти и е доказано, че окислителният стрес има водеща роля във възникването и прогресията на съдовите усложнения.(8) Вероятно окислителният стрес е налице дълго преди изявата на диабета и обуславя както неговото развитие, така и съдовата увреда при състоянието на намален глюкозен толеранс.

Окислителният стрес може би представлява общото и свързващо звено между инсулиновата резистентност, ендотелна дисфункция и захарния диабет. (18)

Повишеният калориен прием води до претоварване на клетката с енергийни субстрати като глюкоза и свободни мастни киселини, което има за следствие свръхпродукция на NADH в митохондриите, повишаване на протонния градиент и формиране на свободни радикали, като централно място заема продукцията на супероксиден анион. В мускулните и мастните клетки тези събития водят до развитието на инсулинова резистентност, която може да се разглежда като компенсаторен механизъм, предпазващ клетката от окислителна увреда, чрез ограничаване на инсулинозависимия транспорт на енергийни субстрати вътреклетъчно. Окислителният стрес води до инсулинова резистентност и чрез увреда в механизмите на вътреклетъчна трансдукция на сигнала. В подкрепа на тази теория са данните от изследвания *in vitro* и при животински модели, при които се наблюдава подобряване на инсулиновата чувствителност при приложение на антиоксиданти.(21) В бета-клетките, в които глюкозата постъпва по инсулинонезависим механизъм и антиоксидантната защита е ниска, продължителната експозиция на високи кръвно-захарни нива, така на

речената глюкотоксичност, посредством продукцията на свободни радикали води до нарушаване на първата фаза на инсулиновата секреция. В експерименти с бета-клетъчни култури, подложени на действието на окислителни агенти като H_2O_2 , се наблюдава намаление на mRNA на инсулина, АТФ и калциевия инфлукс в цитозола и митохондриите, както и на активността на глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназата (GAPDH). В ендотелните клетки хипергликемията и свързаният с нея окислителен стрес, води до ендотелна дисфункция, която се демонстрира в експериментални условия като намаляване на ендотелзависимата вазодилатация. Установено е, че патогенетичната верига от събития започва със генерирането на супероксидния анион, който от своя страна индуцира продукцията на силния окислител пероксинитрит, водещ до увреда на ДНК и активиране на ядрената поли(АДФ-рибоза)полимераза, крайният резултат от което е ендотелната дисфункция. (7,9)

Във връзка с хипотезата за окислителния стрес са изследвани редица маркери като нитротирозин, 8-изопростан, супероксиден анион, малондиалдехид, миелопероксидаза, глутатион пероксидаза, супероксиддисмутаза, както и маркери за възпаление (hsCRP, левкоцитен брой, TNF- α , IL-6, IL-18), ендотелна дисфункция (sICAM, sVCAM, sP-selectin, sE-selectin, ендотелин-1, vWF) и протромботично състояние (PAI-1, фибриноген). На втория час в хода на ОГПТ е установено нарушено равновесие в баланса между оксиданти и антиоксиданти и повишение на маркерите за ендотелна дисфункция, по-изразени и сходни при индивиди с диабет и с намален глюкозен толеранс, отколкото при нормогликемичните индивиди - повишени са нивата на супероксидния анион, IL-6, IL-18, TNF- α , VCAM-1, vWF, тиоредоксин, малондиалдехид, 4-хидроксиноненал, и са понижени тези на NO, SOD, параоксоназата и глутатиона. (17,23,39) Повишен окислителен стрес, оценен посредством плазмените нива на нитротиро-

зин, е установен и при индивиди с метаболитен синдром.

Възможности за превенция

Борбата с епидемията от захарен диабет и свързаната с него смъртност от сърдечно-съдови заболявания се превръща в приоритет на здравната политика на много гържави и международни организации, израз на което са кампанията на IDF Unite for Diabetes и приетата в края на 2006 година резолюция за диабета на Обединените Нации. Посочените данни определят „предиабета“ като област с голям потенциал по отношение на възможностите за превенция на захарния диабет. Проведени са редица проспективни проучвания относно възможностите за превенция на заболяването чрез промени в стила на живот и прилагането на различни фармакологични средства – метформин, тиазOLIDИДИОНИ, АКАРБОЗА, МЕГЛИТИНИДИ, ИНХИБИТОРИ НА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩИЯ ЕНЗИМ, АНГИОТЕНЗИН-РЕЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ. (1) Две от най-големите проучвания DPP (Diabetes Prevention Programme) и Finnish Diabetes Prevention Study показват значимо намаление на риска от развитие на диабет (около 58 % и в двете проучвания) чрез умерени промени в стила на живот – физическа активност средно 30 минути на ден, редукция на теглото с 5-7 %, повишен прием на фибри и намалена консумация на наситени мазнини.(34,37) В DPP проучването промяната в стила на живот се оказва почти два пъти по-ефективна от метформина в намаляването на риска от диабет – 58 % спрямо 31% намаление на риска.(34) Данните от проучването STOP NIDDM показват 25 % намаляване на риска от диабет при индивиди с НГГ или НГТ, приемали акарбоза. (10) Резултатите от проучването TRIPOD при жени с предшествващ гестационен диабет показват 31% намаление на абсолютния риск от развитие на диабет при прием на троглитазон. Наскоро обявените резултати от проучването DREAM показват, че

приемът на розиглитазон при пациенти с НГГ или НГТ намалява риска от развитие на захарен диабет, докато рамото на проучването с рамиприл 15мг не показва статистически значимо намаление на риска от развитие на захарен диабет. (35) Подобно на DREAM е проучването NAVIGATOR, продължаващо и в момента, в което се изследва ефекта на нателглицинид и/или валсартан върху намаляването на риска от развитие на захарен диабет, както и на сърдечно-съдовия риск при индивиди с НГТ. Последните две проучвания представят нов подход в търсенето на ефективна превенция на захарния диабет, като поставят въпроса дали намаляването на сърдечно-съдовия риск може да намали прогресията към захарен диабет, изхождайки от схващането за общите патогенетични механизми, стоящи в основата на захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания.

Независимо от натрупаните данни и доказателства, все още не са изработени ясни критерии и препоръки кои индивиди от популацията подлежат на скрининг за диабет и какво да бъде поведението при различните групи – НГГ, НГТ и високорисковите индивиди, в контекста не само на възглехидратния им толеранс, а на фона на цялостния сърдечно-съдов риск. Също така, сред големия брой изследвани маркери, все още не е открит такъв с висока специфичност и чувствителност, който би могъл да влезе в употреба в клиничната практика като надеждно средство за определяне на сърдечно-съдовия риск при предиабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Христов Вл. Първична превенция на захарен диабет тип 2. *Медицинска мисъл*, 1, 2004, 94-100.
2. Bartnik M., L. Ryden, R. Ferrari et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur. Heart J.*, 25, 2004, 1880 - 1890.
3. Blake D.R., J.B. Meigs, D.C. Muller et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*, 53, 2004, 2095-100.
4. Brunner E.J., M.J. Shipley, D.R. Witte et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*, 29, 2006, 26-31.
5. Butler A., J. Janson, S. Bonner-Weir et al. β -cell deficit and increased α -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52, 2003, 102-110.
6. Cavalot F., A. Petrelli, M. Traversa et al. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91, 2006, 813 - 819.
7. Ceriello A., E. Motz. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24, 2004, 816-23.
8. Ceriello A. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr. Pract.*, 12, 2006, 60-2.
9. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J.* 2004 May;147(5):803-7.
10. Chiasson J., R. Josse, R. Hanefeld et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, 359, 2002, 2027-2077.
11. Coutinho M., H.C. Gerstein, Y. Wang, S. Yusuf. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 22, 1999, 233-240.
12. Davies M.J., N.T. Raymond, J.L. Day et al. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med.*, 17, 2000, 433-40.
13. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 26, 2003, 688-696.
14. de Vegt F., J.M. Dekker, Ruhe H.G. et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 42, 1999, 926-931.
15. Festa A., K. Williams, R. D'Agostino et al. The natural course of β -cell function in nondiabetic and diabetic individuals. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2006, 55, 1114-1120.
16. Festa A., R. D'Agostino, A. Hanley et al. Differences in Insulin Resistance in Nondiabetic Subjects With Isolated Impaired Glucose Tolerance or Isolated Impaired Fasting Glucose. *Diabetes*, 53, 2004, 1549-1555.
17. Gokulakrishnan K., R. Deepa, V. Mohan et al. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Metabolism*, 55, 2006, 237-42.
18. Haffner S.M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 61, 2003, S9-S18.
19. Hanefeld M., C. Koehler, K. Fuecker et al. Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern Is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose - The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 26, 2003, 868-874.
20. Hedblad B., P. Nilsson, G. Engstrom et al. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet. Med.* 19, 2002, 470-5.
21. Neri S., S.S. Signorelli, B. Torrisi et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin. Ther.*, 27, 2005, 1764-73.
22. Novoa F.J., M. Boronat, P. Saavedra et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care*, 28, 2005, 2388-93.
23. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J. Clin. Invest.*, 103, 1999, 1547-60.
24. Pratley R., C. Weyer. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 44, 2001, 929-45.
25. Qiao Q., K. Pyorala, J. Tuomilehto et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur. Heart J.*, 23, 2002, 1267 - 1275.

26. Rasmussen S, C. Glumer, A. Sandbaek et al. Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia*, 2007, 50, 293-297.
27. Report of WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006.
28. Satoh H., H. Terada, A. Uehara et al. Post-challenge hyperinsulinaemia rather than hyperglycaemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart*, 91, 2005, 731 – 736.
29. Schanell O. The links between diabetes and cardiovascular disease. *J. Interv. Cardiol.*, 18, 2005, 413-6.
30. Simon K. Clinical significance of blood glucose levels in the pathogenesis of (atherosclerotic) macroangiopathy. *Orv. Hetil.*, 145, 2004, 861-6.
31. Sorokin J.D., D.C. Muller, J.L. Fleg et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality. Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with critical review of literature. *Diabetes Care*, 28, 2005, 2626-2632.
32. Temelkova-Kurktschiev T., C. Koehler, E. Henkel et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care*, 23, 2000, 1830-1834.
33. The DECODE Study Group. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*, 26, 2003, 61-69.
34. The Diabetes Prevention Programme Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346, 2002, 393-403.
35. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized control trial. *Lancet*, 368, 2006, 1096-1105.
36. Tominaga M., H. Eguchi, H. Manaka et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 22, 1999, 920-924.
37. Tuomilehto J., J. Lindstrom, J. Eriksson et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 344, 2001, 1343-1350.
38. Unwin N., J. Shaw, P. Zimmet et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic Medicine*, 19, 2002, 708.
39. van der Vliet A., J.P. Eiserich., B. Halliwell, C.E. Cross. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *J. Biol. Chem.*, 272, 1997, 7617-25.
40. Weyer C., A. Tataranni, C. Bogardus et al. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction Are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance During Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care*, 24, 2001, 89-94.
41. Weyer C., R.L. Hanson, P.A. Tataranni et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*, 49, 2000, 2094-2101.
42. Weyer C., R. Pratley, P. Tataranni et al. Role of insulin resistance and insulin secretory dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons from cross-sectional, prospective, and longitudinal studies in Pima Indians. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, 9, 2002, 130-138.
43. World Health Organization: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. *Geneva, World Health Org.*, 1999.
44. World Health Organization: Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Geneva, World Health Org.*, 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646).

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Невена Чакърова

Клиника по Диабетология, Клиничен Център
по Ендокринология,
ул. "Дамян Груев" №6, София 1303
e-mail veni_chakarova@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nevena Chakarova, MD

Department of Diabetology, Clinical Center of
Endocrinology
6 Damian Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria
e-mail veni_chakarova@yahoo.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по
ендокринология (БДЕ)

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131
Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

Университетска специализирана болница
за активно лечение по ендокринология, „А-
кад. Иван Пенчев“ (УСБАЛЕ)
Проф. Б. Лозанов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Editorial Board Address for Correspondence:

University, Hospital of Endocrinology
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia - Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874
145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списание то излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори се помещават на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или на компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 cm), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации от научно научни прояви в България и в чужбина,

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology “Endocrinologia” is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical Endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of the illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published in “in extenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard A4 sheets (21/30 cm), double spaced, 60 characters per line, 30 lines per standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 pages for reviews, 3 pages for case reports, 2 pages for short communications, 4 pages for discussions or correspondence on scientific events on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or diagrams are considered as one standard page).

както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите (собствено име и фамилия), название на научната организация или лечебното заведение, в което те работят. При повече от едно заведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст.

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително резюметата на български.

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или извод.

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вят-

The abstracts are not included in the size of the paper and should be submitted on a separate page with 3 to 5 key words at the end of the abstract. They should reflect the most essential topics of the article, including the objectives and hypothesis of the research work, the procedures, the main findings and the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of the manuscripts should meet the following requirements:

Title page

The title of the article, forename, middle initials (if any) and family name of each author; institutional affiliation; name of department(s) and institutions to which the work should be attributed, address and fax number of the corresponding author.

Text of the article

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S. I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

ре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист с описание. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by the family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

1. McLachan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

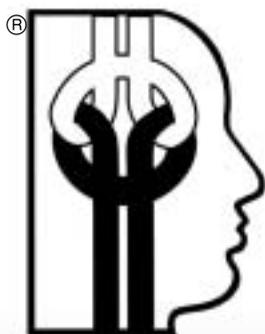
Reference to a book chapter:

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

Submission of manuscripts

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revisions and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ
Отговорен редактор
Румен НИНОВ
© *Първа корица и графичен дизайн*
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

English editor
Alexander SHINKOV, MD
Art director Rumen NINOV
© *Cover&Design* Rumen NINOV

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

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

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (*from 2001*)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (*from 1996*)