



ISSN 1310-8131

Том XV / Volume XV

Книжка 1 / Number 1, 2010

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** **ENDOCRINOLOGIA**

**Списание**  
**на Българското гружество**  
**по ендокринология**  
**(БДЕ)**

**Journal**  
**of the Bulgarian Society**  
**of Endocrinology**  
**(BSE)**

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

**Editor-in-Chief:** Boyan 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. Коприварова,  
Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич, М.  
Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

**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, V. Mitev

**Редакционен съвет:**

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

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),  
Г. Ердоган (Анкара), А. Изигори (Рим), Б.  
Каранфилски (Скопие), П. Кенгъл-Тейлър (Нюкасл  
на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас  
(Солун), П. Лауберг (Дания), Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер), А.  
Пинкера (Пица), С. Рефетоф (Чикаго), М. Серрано  
Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),  
M. Coculescu (Bucharest), 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), P. Lauberg (Denmark), J. H. Lazarus  
(Cardiff), E. Nieschlag (Munster), A. Pinchera (Pisa),  
S. Refetoff (Chicago), M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- *Bulgarian Citation Index*
- *National Library of Medicine, Bethesda*
- *The Librarian Royal Society of Medicine, London*
- *Academic National de medicine Bibliotheque, Paris*
- *British Diabetic Association, London*
- *Who Regional Office for Europe, Copenhagen*
- *Who Health Organization Library (periodicals), Geneva*
- *Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa*

## Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XV, книжка 1, 2010

## Съдържание

### Оригинални статии

#### **Енчо Енчев**

Оценка на костна минерална плътност и полови хормони при мъже с тип 2 захарен диабет на инсулиново лечение ..... 4

#### **Йоанна Матрозова, Сабина Захариева, Георги Кирилов, Михаил Боянов, Владимир Христов**

Честота на първичния алдостеронизъм сред болни с артериална хипертония в основния Клиничен Център по Ендокринология в България ..... 14

#### **Д. Коев, Л. Коева**

Хранителна добавка DIALEVEL подобрява гликемичния контрол при захарен диабет тип 2 ..... 22

#### **М. Бояджиева, Ил. Атанасова, Цв. Танкова, К. Тодорова, В. Димитрова, С. Захариева**

Адипоцитокини при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност ..... 30

#### **Анна-Мария Борисова**

Първични нарушения във фосфатния метаболизъм ..... 41

#### **Роберт Аткинс и Пол Зимер**

Диабетна нефропатия: действай сега или плащай по-късно ..... 52

**Хроника** ..... 57

**Указания за авторите** ..... 61

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands  
• Nagasaki University Medical Library, Nagasaki  
• Державна Наукова Медична Библиотека, Київ

• Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio  
• ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва

ISSN 1310-8131

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume XIV, number 1, 2010

**Contents**

**Originale articles**

**Encho Enchev**

Evaluation of Bone Mineral Density and Sex Hormone Levels in Insulin Treated Men with Type 2 Diabetes ..... 4

**Joanna Matroзова, Sabina Zacharieva, Georgi Kirilov, Mihail Boyanov, Vladimir Hristov**

Prevalence of Primary Aldosteronism Among Hypertensive Patients in the Bulgarian Reference Centre for Endocrinology ..... 14

**D. Koev, L. Koeva**

The Nutritional Supplement DIALEVEL Improves Glycaemic Control in Type 2 Diabetic Patients ..... 22

**M. Boyadzhieva, I. Atanasova, Tz. Tankova, K. Todorova, V. Dimitrova, S. Zaharieva**

Adipocytokines in Normal and Complicated by Gestational Diabetes Mellitus Pregnancy ..... 30

**Anna-Maria Borissova**

Primary Disorders of Phosphate Metabolism ..... 41

**Robert C. Atkins and Paul Zimmet**

Diabetes kidney disease: Act now or pay later ..... 52

**Chronicle** ..... 57

**Instructions to Authors** ..... 61

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,  
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)**

## Оценка на костна минерална плътност и полови хормони при мъже с тип 2 захарен диабет на инсулиново лечение

Енчо Енчев

Клиника по Ендокринология, МУ, Пловдив

## Evaluation of Bone Mineral Density and Sex Hormone Levels in Insulin Treated Men with Type 2 Diabetes

Encho Enchev

Clinic of endocrinology, Medical University, Plovdiv

### Резюме

Независимо от по-високата костна минерална плътност, пациенти с тип 2 захарен диабет имат по-голям размер на фрактури, на горен и долен крайник, глезен и бедрена кост.

**ЦЕЛ:** Оценка на полови хормони и костна минерална плътност на лумбални прешлени при мъже с тип 2 захарна болест на инсулиново лечение и здрави контроли.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Проучването обхваща 54 мъже с тип 2 захарен диабет, на средна възраст  $53,78 \pm 3,42$  години и индекс на телесна маса –  $29,83 \pm 1,96$  kg/m<sup>2</sup> и единици инсулин/дневно –  $36,33 \pm 4,32$  E/дневно. Контролна група от 38 здрави мъже (липса на фамилна анамнеза за захарен диабет и кръвна

### Abstract

Regardless of the higher bone mineral density, patients with type 2 diabetes have increased fracture rate of upper and lower limb, ankle and hip.

**AIM:** Evaluation of sex hormone levels and lumbar spine bone mineral density in insulin treated men with type 2 diabetes and healthy controls.

**MATERIAL AND METHODS:** 54 men with type 2 diabetes are included in the study, mean age  $53,78 \pm 6,21$  years mean body mass index  $29,83 \pm 3,52$  kg/m<sup>2</sup> and mean daily insulin dose  $36,33 \pm 5,85$  E. The control group consisted of 38 healthy men (absence of family history of diabetes mellitus and fasting glucose  $\leq 5,9$  mmol/l) mean age  $52,61 \pm 4,12$  years and mean body

захар на гладно  $\leq 5,7$  ммол/л) на средна възраст -  $52,61 \pm 4,12$  г. и ИТМ -  $26,48 \pm 2,98$  kg/m<sup>2</sup>. При всеки пациент бяха регистрирани: възраст, антропометрични показатели, продължителност на заболяването и лечение с инсулин, HbA<sub>1c</sub>, общ тестостерон и естрадиол, FAI, SHBG, единици инсулин/дневно, вредни навици, налични усложнения и др. Костната минерална плътност на лумбални прешлени беше определена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в предно-задна проекция чрез апарат DXA-Lunar, като стойността се представя в g/cm<sup>2</sup>.

**РЕЗУЛТАТИ:** Средната КМП-лумбални прешлени при мъжете с тип 2 ЗД е в норма и сигнификантно по-ниска в сравнение със здравите контроли. Сигнификантно пониски общ Т, FAI, SHBG и по-висок общ E<sub>2</sub> в сравнение със здравите контроли. КМП-лумбални прешлени корелира сигнификантно умерено отрицателно с единиците инсулин/дневно ( $r = -0,35$ ;  $P < 0,01$ ).

**ИЗВОДИ:** При мъже тип 2 захарен диабет на инсулиново лечение е свързан със сигнификантно по-ниска нормална КМП на лумбални прешлени, пониски общ Т, FAI, SHBG и по-висок общ E<sub>2</sub> в сравнение със здравите контроли. Средните единици инсулин/дневно ( $36,33 \pm 4,32E$ ) корелират сигнификантно отрицателно с КМП на лумбални прешлени.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Мъже, тип 2 захарен диабет, костна минерална плътност, полови хормони.

---

Пациенти с тип 2 захарен диабет най-често имат по-висок индекс на телесна маса и се очаква да имат по-нисък риск от развитие на остеопороза и фрактури (3). Досега резултатите от различни проучвания при пациенти с тип 2 захарен диабет показват, че костните минерални плътности (КМП) на лумбални прешлени и бедрена

mass index  $26,48 \pm 2,98$  kg/m<sup>2</sup>. in each patient. Age, height, weight, total testosterone and estradiol, free androgen index, sex hormone binding globulin and total daily insulin dose. The patients included in the study have no other diseases and do not take any medication that may influence in sex hormone and bone metabolism and have no diabetic complications - retinopathy or nephropathy. Lumbar spine bone mineral density is assessed by DXA in anterior-posterior projection, and the results were presented in g/cm<sup>2</sup>.

**RESULTS:** The mean bone mineral density (BMD) is found in the middle of the normal range and significance lower compared with healthy controls. Significantly lower total T, FAI, SHBG and higher total E<sub>2</sub> were compared with the controls. Bone mineral density of lumbar spine correlates significantly moderately negative with total daily insulin dose ( $r = -0,35$ ;  $P < 0,05$ ).

**CONCLUSIONS:** In men with type 2 diabetes:

Bone mineral density of lumbar spine as significantly lower compared with healthy controls. Total T, FAI, SHBG and higher total E<sub>2</sub> significantly lower were compared with the controls. Bone mineral density of lumbar spine correlates negative with total daily insulin dose.

---

**KEY WORDS:** men, type 2 diabetes mellitus, bone mineral density, sex hormones

---

шийка са непроменени, увеличени и рядко намалени (23). Независимо от по-високата костна минерална плътност, пациенти с тип 2 захарен диабет имат по-често фрактури на горен и долен крайник, глезен и бедрена кост (13,16,21,24,27,34). Резултатите от мета-анализ на 14 кохортни и 2 случаи-контролирани проучвания при

мъже с тип 2 захарен диабет показват, че тип 2 ЗД е свързан с повишен риск от бегрена фрактура – релативен риск [(RR) =2,8 95% CI : 1,2, 6,6] и слабо с фрактурите на останалите скелетни области (17). Това парадоксално повишение на фрактурния риск може да се дължи на повишения брой падания при пациентите с диабет (31) или по-ниско качество на костта (5,35). Наличието на фрактурен риск при хиперинсулиинни състояния (т.е. тип 2 ЗД) предполага многофакторен начин на въздействие на диабета върху костта и граница за инсулиновото въздействие за поддържане на костното здраве (35). Хипогонадизъмът е често срещан дефект при млади (в 58%) и на средна възраст мъже (в 33%) с тип 2 ЗД независимо от гликемичния контрол, продължителността на заболяването, и наличните усложнения при захарен диабет или затлъстяване (2,6,8,10). Мъжете с тип 2 захарен диабет имат ниски общ (в 43%) и свободен тестостерон (в 53%). Ниските тестостеронови нива са били независимо свързани с инсулиновата резистентност предимно при мъже с тип 2 захарен диабет (14).

**ЦЕЛ:** Оценка на полови хормони и костна минерална плътност на лумбални прешлени при мъже с тип 2 захарен диабет на инсулиново лечение и здрави контроли.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 54 мъже с тип 2 захарен диабет (ЗД) всички с отрицателни антитела (GAD65 < 0,7 kU/l и I C A: < 10), на средна възраст 53,78 ± 3,42 години и индекс на телесна маса (ИТМ) -29,83±1,96 kg/m<sup>2</sup> и единици инсулин/дневно - 36,33±5,85. Средна продължителност на тип 2 ЗД от 7,14±2,4години (на перорално лечение от 2,89±0,78г.) и поради лош гликемичен контрол преминали на инсулиново лечение от 4,25±1,07 години. Контролна група от 38 здрави мъже (липса на фамилна анамнеза за захарен диабет и кръвна захар на гладно ≤5,7ммол/л) на средна възраст 52,61±4,12 години, ИТМ - 26,48±2,98kg/m<sup>2</sup>.

При всеки пациент бяха регистрирани: възраст, ръст, телесно тегло, ИТМ, продължителност на захарния диабет и лечение с инсулин, единици инсулин/дневно, HbA<sub>1c</sub>, общ тестостерон (Т) и естрадиол (E<sub>2</sub>), свободен андрогенен индекс (FAI) и свързващ половите хормони глобулин (SHBG). Изследваните лица (със захарен диабет и контроли) нямат други хронични заболявания и вредни навици (употреба на алкохол и тютюн), прием на медикаменти, повлияващи метаболизма на половите хормони и скелета, и диабетни усложнения-ретинопатия (пролиферативна) и нефропатия. Костната минерална плътност на лумбални прешлени беше определена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в предно-задна проекция чрез апарат DXA-Lunar, като стойността се представя в g/cm<sup>2</sup>. Проверка за нормално разпределение се проведе чрез One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. При оценка на две корелационни зависимости-correlation analysis (Pearson). Оценката на зависимостта на КМП (костна минерална плътност) от другите изследвани показатели беше извършена чрез Regression linear analysis-Backward и Regression curve Estimation-всички модели. Резултатите са представени, като средна аритметична ± стандартно отклонение (X ± S x). За ниво на статистическа значимост бе приета P по-малка от 0,05. Получените данни бяха обработени със статистически пакет SPSS v.15.0.

## РЕЗУЛТАТИ

Стойностите на изследваните показатели: възраст, ИТМ, КМП, полови хормони, SHBG, единици инсулин/дневно, HbA<sub>1c</sub>, продължителност на ЗД и лечение с инсулин са представени на Табл.1. Всички изследвани показатели имат нормално разпределение. Корелационните коефициенти между КМП и изследваните показатели са представени на Табл. 2. При тип 2 ЗД средният ИТМ е наднормен и сигнификантно по-висок в сравнение с контролите (Табл.1).

**Таблица 1.** Средни стойности на възраст, ИТМ, КМП и полови хормони при мъже с тип 2 ЗД и контроли

**Table 1.** Mean values of age, BMI, BMD and sex hormones in men with type 2 DM and controls

Показатели Indexes	Тип 2 диабет Type 2 diabetes	Контроли Controls	P
<b>n</b>	<b>54</b>	<b>38</b>	
<b>Възраст(z)/Age(yr)</b>	53,78 (3,42)+	52,61(4,12)+	> 0,05
<b>ИТМ(kg/m<sup>2</sup>)/BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,83 (1,96)+	26,48 (2,92)+	< 0,05
<b>Костна минерална плътност(g/cm<sup>2</sup>) Bone mineral density(g/cm<sup>2</sup>)</b>	1,292 ((0,152)+	1,302 (0,112)+	< 0,05
<b>Общ тестостерон(nmol/l) Total testosterone(nmol/l)</b>	14,21(1,46) +	19,21 (3,17)+	< 0,01
<b>Свободен андрогенен индекс Free androgen index</b>	3,53 (0,62)+	6,8 (0,46)+	< 0,01
<b>Общ естрадиол (pmol/l) Total estradiol(pmol/l)</b>	99,44 (5,51)+	83,02 (4,13)+	< 0,01
<b>Свързващ половите хормони глобулин(nmol/l) /SHBG (nmol/l)</b>	28,21 (2,01)+	38,34 (2,14)+	< 0,01
<b>Единици инсулин / дневно Units insulins / daily</b>	36,33 (4,32)+	-	-
<b>Гликиран хемоглобин (%) /HBA<sub>1c</sub> (%)</b>	8,80 (1,02)+	-	-
<b>Продължителност на захарния диабет (год) / Duration of diabetes(yr)</b>	7,14 (2,04)+	-	-
<b>Лечение с инсулин (год) Treatment with insulin(yr)</b>	4,25 (1,07)+	-	-

**Забележка:** <sup>+</sup> - стандартно отклонение

Средната костната минерална плътност (КМП) при мъжете с тип 2 ЗД е в норма и сигнификантно по-ниска в сравнение с КМП на контролите. Средният общ Т, FAI и SHBG са сигнификантно по-ниски и общия E2 по-висок в сравнение със здравите контроли. Средните единици инсулин/дневно, гликирания хемоглобин, продължителността на захарния диабет и лечението с инсулин са отразени в Табл. 1. КМП на лумбални прешлени корелира сигнификантно умерено отрицателно с единиците инсулин/дневно (виж Табл. 2). Индексът на телесна маса (ИТМ) корелира сигнификантно

умерено отрицателно с общия Т, и умерено положително с общия E<sub>2</sub>. Свързващият половите хормони глобулин (SHBG) корелира сигнификантно силно положително с общия Т.

## ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати показват, че средната възраст - 53,78±1,19 год. корелира сигнификантно значително положително (r=0,541, P<0,001) с КМП-лумбални прешлени и слабо положително (r=0,268, P<0,05) с общия Т. Dhindsa S и сътр. (2004) не намират

**Таблица 2.** Корелационни коефициенти между КМП и полови хормони и ежедневна доза инсулин  
**Table 2.** Correlation coefficients between BMD and sex hormones and daily insulin dose

Показатели Indexes	n	R	Beta	t	P *
<b>Възраст</b> Age(years)	54	0,54	0,541	11,89	<0,004
<b>Доза инсулин</b> Insulin dose	54	- 0,35	- 0,351	4,76	=0,005
<b>Свързващ половите хормони глобулин</b> (nmol/l) SHBG	54	- 0,26	- 0,259	3,05	=0,029
<b>Общ тестостерон</b> Total testosterone	54	-0,09	-0,094	-	>0,05
<b>Свободен андрогенен индекс</b> Free androgen index	54	0,18	0,176	-	>0,05
<b>Общ естрадиол</b> Total estradiol	54	0,02	0,025	-	>0,05
<b>ИТМ-кг/м<sup>2</sup></b> BMI-kg/m <sup>2</sup>	54	-0,10	-0,101	-	>0,05

\* - Regression linear analysis: Backward

връзка между възрастта, общия и свободния Т(10). Grossmann M и сътр. (2008) намират отрицателна връзка между възрастта и ниските стойности на общия и свободния Т (14).

Средният ИТМ при мъжете с тип 2 ЗД е сигнификантно по-висок в сравнение със здравите контроли (табл.1). Резултатите от проучванията показват: по-нисък ИТМ (28,7±4,4 kg/m<sup>2</sup>) Rhoden EL и сътр. (2005)(30) и по-висок (33,4±0,8 kg/m<sup>2</sup>) Dhindsa S и сътр. (2004) (10); (34,91±1,25 kg/m<sup>2</sup>) Tomar R и сътр. (2006)(36); (31,83,83±0,44 kg/m<sup>2</sup>) Dhindsa S и сътр. (2007) (11); (38,55,±2,04 kg/m<sup>2</sup>) Chandel A и сътр. (2008)(6) и (30±1 kg/m<sup>2</sup>) Grossmann M и сътр. (2008)(14). Нашите данни показват, че ИТМ корелира сигнификантно умерено отрицателно с общия Т (r=0,362, P=0,004), слабо отрицателно със SHBG (r= 0,279; P=0,02) и умерено положително (r=0,386; P=0,002) с общия E<sub>2</sub>.

Tomar R и сътр. (2006) намират, че ИТМ корелира сигнификантно отрицателно с общ Т (r= - 0,382; P<0,01), свободен Т(r= - 0,55; P<0,01) и изчислен свободен Т(r= - 0,42; P<0,01). По-високият ИТМ има сигнификантно отрицателно въздействие за изчисления свободен и свободен Т(36). Dhindsa S и сътр. (2004) също намират отрицателна корелация (r= - 0,327; P<0,01) между ИТМ и общия Т и умерено отрицателна със свободния Т(r= - 0,382; P<0,01). Техните резултати показват, че ИТМ и SHBG са независими предиктори на общия Т. При мъжете с тип 2 ЗД, ИТМ има въздействие върху концентрациите на общия Т независимо от нивата на SHBG. Ниският общ Т при затлъстяване е причина за ниските концентрации на SHBG. При мъже с тежко затлъстяване също се намират ниски нива на свободния Т, което предполага че дефекта явно е на хипоталамично или хипофизно ниво.

В 57,9% от мъжете с тип 2 ЗД и тежко затлъстяване (ИТМ>40kg/m<sup>2</sup>) имат хипогонатропен хипогонадизъм. Данните от това проучване и литературата, и проучването NIRKO (при мишки) предполагат, че затлъстяването и инсулиновата резистентност са свързани с хипогонадизъм, който е вследствие на хипогонатропна причина. При тип 2 ЗД ИТМ може да обясни само 10-15% от промените на концентрациите на свободния Т. Мъже с тип 2 ЗД и нормално телесно тегло (<25 ИТМ ) имат в 31,3% хипогонатропен хипогонадизъм. Макар, че затлъстяването може да обясни само част от голямата честота на хипогонадизъмът много е вероятно и значителното въздействие на други фактори свързани с тип 2 ЗД (10). Chandel A и сътр. (2008) изследват мъже на възраст от 18-35год. с тип 2 ЗД и намират в 58% хипогонатропен хипогонадизъм. Всички пациенти с хипогонадизъм са били със затлъстяване (ИТМ - 38,55±2,04 kg/m<sup>2</sup>), като тип 2 ЗД при младите го голяма степен зависи от наличното затлъстяване. Такава голяма честота на хипогонадизъм е алармираща, защото тези пациенти са в ранна репродуктивна възраст и имат нисък общ Т и нарушената сперматогенеза (6). Dandona P и сътр. (2009) оценяват, че в САЩ от 20 милиона мъже с тип 2 ЗД приблизително 3,5 милиона имат хипогонатропен хипогонадизъм и значителна част от тях са в репродуктивна възраст (8). Rhoden ER и сътр. (2005) в проучване при мъже(ср. възраст 57,9±9 год. и ИТМ-28,7±4,4 kg/m<sup>2</sup>) с тип 2 ЗД намират, че поднормените нива на общият Т са по-силно свързани с повишения ИТМ (затлъстяване и коремната мастна тъкан) (Odds Ratio-OR = 2,6,95% CI,1,7-3,9) отколкото с тип 2 ЗД (Odds Ratio-OR=1,7,95%CI, 1,1-2,6 ). Поднормените нива на свободният Т са по-силно свързани с тип 2 ЗД (Odds Ratio-OR = 2,7, 95% CI, 1,8-4,1), отколкото с повишения ИТМ (Odds Ratio-OR=1,4, 95%CI, 1,0-2,0) (30).

Счита се, че един от сигурните фактори намаляващи повишения фрактурен риск при мъже с тип 2 ЗД е ИТМ (37). В мета-анализ (от 8 проучвания) при мъже с тип 2 ЗД се намира по-висок бедрен фрактурен риск (Relative Risk-RR = 1,38; 95% CI,1,25-1,53) в сравнение с лица без захарен диабет (37).

Средната КМП-лумбални прешлени при мъжете с тип 2 ЗД е в норма и сигнификантно по-ниска в сравнение със здравите контроли (Табл.1). Проучване на Dhindsa S и сътр.(2007) при 2 групи-хипогонадни (ср. възраст 63±1г.) и еугонадни(56±1г.) мъже с тип 2 ЗД се намира нормална и незначително по-висока КМП на лумбални прешлени в хипогонадната група (11). Нашите резултати показват, че КМП на лумбални прешлени корелира сигнификантно положително (r=0,541; P<0,001) с възрастта и отрицателно (r= -0,259; P=0,029) със SHBG и единиците инсулин/дневно. КМП не корелира сигнификантно с ИТМ, FAI, общия Т и E<sub>2</sub> (Табл. 2). Dhindsa S и сътр. (2007) не намират връзка между КМП на цяло тяло, лумбални прешлени, проксимален фемур, калканеус и концентрациите на свободния и общия Т. Само КМП на радиусът и ребрата е свързана сигнификантно положително с концентрациите на свободния и общия Т. Хипогонадизъмът при мъже със затлъстяване и тип 2 ЗД не е главен рисков фактор за развитие на остеопения на проксималния фемур и лумбалните прешлени (11). В мета-анализ с данните от няколко проучвания се намира повишение на КМП най-малко със 7% (3,7-10,7%) на лумбални прешлени (1,7,9,22,37) и със 6,2% (4,0-12,1) на проксималния фемур при мъже с тип 2 ЗД (32). При мъже с тип 2 ЗД се намира, че КМП(Z-score) на дисталния радиус е сигнификантно по-ниска в сравнение със здрави контроли. КМП (Z-score) на дистален радиус е сигнификантно по-ниска в сравнение с КМП (Z-score) на лумбални прешлени и бедрена шийка (23). Възрастта и продължителността

на тип 1 и тип 2 ЗД не са сигнификантно определящи за КМП(37). Резултатите от мета-анализ на 14 кохортни и 2 случай-контролирани проучвания показват, че тип 2 ЗД е свързан с повишен риск от бедрена фрактура при мъже (RR=2.8, 95% CI:1.2-6.6) и жени (RR=2.1, 95% CI:1.6-2.7). Връзката между типа захарна болест и случаите на бедрена фрактура е по-слаба за тип 2 ЗД (RR=1.7, 95% CI:1.3-2.2) и по-силна за тип 1 ЗД (RR=6.3, 95% CI:2.6-15.1). Тип 2 ЗД е слабо свързан с фрактурите на гругите скелетни области (дистален радиус, проксимален хумерус, калканеус, глезен и гръбначни прешлени). Тези данни силно подкрепят връзката между тип 1 и тип 2 ЗД и повишения бедрен фрактурен риск при мъже и жени. Остава неизяснена ролята на захарния диабет, като рисков фактор за остеопороза и нискоенергийна фрактура, които са главна причина за заболяемост и смъртност по целия свят (17).

Средният общ Т при тип 2 ЗД е по средна норма и сигнификантно по-нисък в сравнение със здравите контроли (Табл.1). До момента няма ясен консенсус каква да бъде нормалната граница на общият Т при диагнозата на хипогонадизъм и мониториране на ефекта след хормон-заместителна терапия с Т. Малко данни са на разположение за нормалните стойности на свободния Т. Ако се формулира хипогонадизъм като общ Т ( $\leq 10,4$  pmol/l) при база нисък свободен Т (или изчислен свободен Т) ще има 12% фалшиво отрицателни и 36% фалшиво положителни резултати. Следователно всеки пациент с тип 2 ЗД който има нисък или нисък нормален общ Т ще трябва да има изследван свободен (или изчислен свободен Т) преди да бъде определен, като хипогонадизъм (20). Общият Т корелира сигнификантно положително с възрастта, SHBG ( $r=0,867$ ,  $P<0,001$ ) и отрицателно с ИТМ (Табл. 2), което е в съгласие с намереното от други автори(10). Rhoden E и сътр. (2005) намират при мъже с тип 2 ЗД нисък свободен Т (в 45,7%) и общ Т (в 33,6%). Нисък свободен и общ Т (в 20,7%), нисък свободен и нормален Т (в 25%), нормален

свободен и нисък общ Т (в 12,9%), нормални свободен и общ Т (в 41,4%). При здравите контроли-ниски общ и свободен Т (в 11,3%), нисък свободен и нормален общ Т (в 12%), нормален свободен и нисък общ Т (в 11,6%). Концентрациите на общия Т са по-силно свързани със затлъстяването и абдоминалната мастна маса, но не с тип 2 ЗД. Затлъстяването е в центъра на тези взаимно свързани състояния и се приема, като общ фактор за развитието на тип 2 ЗД и по-ниски нива на андрогените. Наднорменото телесно тегло е свързано с по-ниски концентрации на SHBG, може би като последица на повишените нива на инсулина. Мъже с леко до умерено затлъстяване често имат ниски нива на общия Т, нормален свободен Т, състояние обясняващо в незначителна част по-ниските концентрации на SHBG. Има доказателства, че във физиологични концентрации при мъжете общия Т способства за подържане на нормалната инсулинова чувствителност, ефект който се загубва при ниски или високи концентрации (30). Тестостероновият дефицит не е свързан с гликемичния контрол, продължителността на заболяването и наличието на усложнения или затлъстяване(10) и се среща в 63% от мъжете с тип 2 диабет(14). Хипогонадизъм е свързан с повишена мастна и намалена мускулна маса, ускорена костна загуба, намалено либидо и лечението с тестостерон води до подобрение на тези показатели(10). Някои проучвания показват, че обусловеното от възрастта намаление на общия Т е нищожно или никакво при здрави мъже при липса на хронични заболявания и здравословен начин на живот. Кръстосани и лонгитудинални проучвания показват, че нивата на LH и FSH се покачват слабо с възрастта. Покачването на LH не корелира с намаляването на общия Т, което предполага обусловена от възрастта промяна в механизма на тази обратна връзка. Не е изяснено доколко е намален сигналът за GnRH.

При мъже с тип 2 ЗД гонадотропните нива (LH и FSH) не са повишени при хипогонадните пациенти и следователно има дефект на хипофизно или хипоталамично ниво. Тестовите с GnRH показват слабо покачване на LH /FSH и предполага по-скоро хипоталамичен, отколкото хипофизен дефект. Съществуването на хипоталамичен дефект завършващ с хипогонадотропен хипогонадизъм при мъже с тип 2 ЗД е от значение и показва неговата връзка с инсулиновата резистентност. Проучвания при мъже показват, че метаболитния синдром и инсулиновата резистентност са свързани с нисък общ Т и SHBG (10). Tsai ES и сътр. (2004) в проучване при мъже (без захарен диабет) намират, че изчислените свободен и общ Т, и FAI корелират отрицателно с местната и общата скелетна мастна маса (определена чрез DEXA), инсулиновата резистентност (HOMA-IR) и инсулинът на гладно. Мъжете с тип 2 ЗД имат повишени обща и подкожна мастна тъкан и намалена скелетна мускулна маса. Те са последици от потенциалното инсулин-сензитивно въздействие на общия Т (все още проучвано) и свързаната с хипогонадотропния хипогонадизъм инсулинова резистентност (11). Състоянието на системна инсулинова резистентност води до заличаване на инсулиновия рецепторен ген при синдрома на хипогонадотропен хипогонадизъм. Инсулиновото въздействие и инсулиновата чувствителност в мозъка са необходими за адекватната функция на хипоталамо-хипофизната ос. Известно е, че инкубацията на хипоталамичните неврони от инсулиновото въздействие завършва с подобрена секреция на GnRH (8). Има данни, че ниските нива на общия Т са свързани с инсулинова резистентност и последващ риск от развитие на тип 2 диабет (20,33). Нивата на общия Т корелират в нормален размер с HOMA оценената инсулинова резистентност (14). Както в нашето проучване, така и при други проучвания нивото на общия Т корелира сигнификантно умерено отрицателно с ИТМ (15,28).

Средният FAI при тип 2 ЗД се намира под средна норма и сигнификантно по-нисък в сравнение с контролите (табл.1). В плазмата при нормални мъже, 44% от общия Т е свързан със SHBG, 2% е несвързан (свободен) Т, и 54% циркулира свързан с албумин и други белтъци. Тъй като албумин-свързания Т има 1000 пъти по-нисък афинитет отколкото SHBG, той свободно може да дисоциира в капиллярите. Следователно всичкият не-SHBG свързан Т (така наречения „свързан Т“ или FAI) е годен за тъканно усвояване (10). При мъже с тип 2 ЗД се намира в 57% ниски нива на FAI, независимо свързани с инсулиновата чувствителност (14). В нашето проучване FAI корелира сигнификантно умерено положително ( $r=0,406$ ;  $P=0,001$ ) с възрастта, слабо отрицателно ( $r=-0,293$ ;  $P=0,016$ ) с ИТМ, умерено положително ( $r=0,406$ ;  $P=0,001$ ) със SHBG и силно положително ( $0,713$ ;  $P<0,001$ ) с общия Т. Dhindsa S и сътр. (2004) намират, че не-SHBG свързания Т корелира отрицателно ( $r=-0,317$ ;  $P<0,01$ ) с ИТМ, силно положително ( $0,871$ ;  $P<0,001$ ) със свободния Т (определен чрез equilibrium dialysis), но не с възрастта и SHBG. Само ИТМ е сигнификантен предиктор на не-SHBG свързания Т (10).

Средният общ  $E_2$  при тип 2 ЗД се намира в долна граница на нормата и сигнификантно по-висок в сравнение със здравите контроли (табл.1). Нашите резултати показват, че общият  $E_2$  корелира сигнификантно умерено положително ( $r=0,386$ ;  $P=0,002$ ) с ИТМ и слабо положително ( $r=0,238$ ;  $P=0,041$ ) със SHBG. Патологичните механизми лежащи в основата на хипогонадотропния хипогонадизъм при мъже с тип 2 ЗД не са изяснени. Предполага се, че увеличението на мастна маса е свързано с тип 2 ЗД, като затлъстяването води до повишаване на ароматазната активност и по-голяма конверсия на Т до  $E_2$ . Увеличените концентрации на  $E_2$  водят до подтискане на GnRH и хипофизната гонадотропна секреция (8).

Нашите данни показват, че SHBG се намира под средна норма и сигнификантно по-нисък в сравнение със здравите контроли (Табл.1). Мъжете с тип 2 ЗД имат концентрации на SHBG в долна граница на нормата(8). Концентрациите на SHBG (и ИТМ) са сигнификантно и независимо предсказващи за нивата на общия Т(10). Затлъстяването е свързано с по-ниски концентрации на андрогените и SHBG. По-ниският SHBG е най-вероятно вследствие от повишените инсулинови нива при затлъстелите лица(30). При мъже с тип 2 ЗД има намалени нива на общия Т и SHBG, независимо от възрастта и ИТМ (14). Мъже с тип 2 ЗД и инсулинова резистентност имат с най-голяма честота по-ниски нива на SHBG и общ Т, и липсва независима връзка на SHBG с HOMA-index на инсулинова резистентност (14). Степента на хипергликемията и HbA<sub>1c</sub> не са свързани с повишение или намаление на SHBG при мъже с тип 1 и тип 2 ЗД (36). Най-нови данни показват, че ниското циркулиращо ниво на SHBG е силен предиктор за рискът от тип 2 ЗД при жени и мъже (12). Нашите резултати показват, че SHBG корелира сигнификантно силно положително ( $r=0,867$ ;  $P<0,001$ ) с общия Т, слабо отрицателно ( $r=-0,279$ ;  $P=0,020$ ) с ИТМ и слабо отрицателно ( $r=-0,259$ ;  $P=0,020$ ) с КМП-лумбални прешлени. Dhindsa S и сътр. (2004) намират, че SHBG корелира слабо отрицателно ( $r=-0,262$ ;  $P<0,05$ ) с ИТМ и значително положително ( $r=0,574$ ;  $P<0,001$ ) с общия Т (10).

Средните единици инсулин /дневно са отразени на Табл. 1 и корелират сигнификантно умерено отрицателно ( $r=-0,351$ ;  $P=0,005$ ) с КМП на лумбални прешлени (не се намират подобни данни в достъпната литература) и слабо положително ( $r=0,242$ ;  $P=0,028$ ) с общия E<sub>2</sub> (Табл.2).

Различни автори определят инсулина, като анаболен агент за костното формиране и най-вече на периосталното костно формиране (35). Данни от проучвания показват (37), че промените на КМП и повишения фрактурен риск при тип 2 ЗД могат да

бъдат в резултат на повишена уринна калцева екскреция (25), антидиабетното лечение променя уринната загуба на калций (29) и води до функционален хипопаратиреоидизъм и промени в метаболизма на витамин Д или от самостоятелното въздействие на инсулина и IGF (3,4,19,28).

## ИЗВОДИ

Може да се заключи, че тип 2 захарен диабет при мъже на инсулиново лечение е свързан със сигнификантно по-ниска нормална КМП на лумбални прешлени, по-ниски общ Т, FAI, SHBG и по-висок общ E<sub>2</sub> в сравнение със здравите контроли. Средните единици инсулин/дневно ( $36,33\pm 4,32$  E) корелират сигнификантно отрицателно с КМП на лумбални прешлени.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Barrett-Connor E, TL Holbrook. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin dependent diabetes mellitus. *JAMA*, 1992;268:3333-3337.
2. Betancourt-Albrecht M, GR Cuningham. Hypogonadism and diabetes. *Int Import Res*, 2003;15(Suppl 4):S14-S20.
3. Bonds DE, JC Larson, AV Schwartz, ES Strotmeyer et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:3404-3410.
4. Bouillon R. Diabetic bone disease (Editorial). *Calcif Tissue Int*, 1991;49:155-160.
5. Carnevale V, E Romagnoli, E D'Erasmus. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004;20:196-204.
6. Chandel A, S Dhindsa, S Topiwala, A Chaudhuri, P Dandona. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2008;31(10):2013-2017.
7. De Liefde II, M Van der Klift, C De Laet, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*, 2005;16:1713-1720.
8. Dandona P, S Dhindsa, AT Chandel, S Topiwala. Low testosterone concentrations in men with type 2 diabetes. *Review of endocrinology*. January 2009:16-18.

9. Dennison EM, HE Syddall, A Aihie Sayer, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia*, 2004;47:1963-1968.
10. Dhindsa S, S Prabhakar, M Sethi, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89(11):5462-5468.
11. Dhindsa S, V Bhatia, G Dhindsa, A Chaudhuri, GM Gollapudi, P Dandona. The effects of hypogonadism on body composition and bone mineral density in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007; 30(7):1860-1861.
12. Ding EL, Y Song, J Manson, D Hunter, CC Lee, N Rifai, JE Buring, JM Gaziano, S Liu. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*, 2009;361(12):1152-1163.
13. Forsen L, HE Mezei, K Milthjell, TH Edna. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*, 1999; 42:920-925.
14. Grossmann M, M Thomas, S Papagiorgopoulos, K Sharpe, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93(5):1834-1840.
15. Haffner SM, P Karhapaa, L Mykkanen, M Laakso. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormone in men. *Diabetes*, 1994;43:212-219.
16. Ivers RQ, RG Cummings, P Mitchell, AJ Peduto. Diabetes and risk of fracture: the blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*, 2001;24:1198-1203.
17. Janghobani M, RM Van Dam, WC Willett, FB Hu. Systemic rewiring of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*, 2007;166:495-505.
18. Jayagopal V, ES Kilpatrick, PE Jennings, et al. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implication for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:1528-1533.
19. Jehle PM, DR Jehle, S Mahan, et al. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship in bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol*, 1998;159:297-306.
20. Kapoor D, H Aldred, S Clark, et al. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: Correlation with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*, 2007;30:911-917.
21. Luetters CM, TH Keegan, S Sidney, et al. Risk factors for foot fracture among individuals aged 45 years and older. *Osteoporos Int*, 2004;15:957-963.
22. Lunt M, P Masaryk, C Scheid-Nave, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS Study. *Osteoporos Int*, 2001;12:688-698.
23. Majima T, Y Komatsu, T Yamada, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetes patients. *Osteoporos Int*, 2005;16:907-913.
24. Meyer HE, A Tverdal, JA Falch. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol*, 1993;137:1203-1211.
25. McNair P, S Madsbad, MS Christiansen, et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol*, 1979;90:463-472.
26. McNair P, MS Christiansen, S Madsbad, et al. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol*, 1981;96:81-86.
27. Ottenbacher KJ, GH Ostir, MK Peek, et al. Diabetes mellitus as risk factor for hip fracture in Mexican American older adult. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002; 57:648-653.
28. Phillips GB, T Jing, SB Heymsfield. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*, 2003;52:784-790.
29. Raskin P, MRM Stevenson, DI Barilla et al. The hypercalcemia of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol*, 1978;9:329-335.
30. Rhoden ER, EP Ribeiro, C Teloken, CAV Souto. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU International*, 2005;96:867-870.
31. Schwartz AV, TA Hillier, DE Sellmeyer, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care*, 2002;25:1749-1754.
32. Schwartz AV, DE Sellmeyer, ES Strotmeyer, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res*, 2005;20:596-603.
33. Selvin E, M Feinleib, L Zhang, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*, 2007;30:234-238.
34. Strotmeyer ES, JA Cauley, AV Schwartz, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*, 2005; 165:1612-1617.
35. Thraill KM, CK Lumpkin, RC Jr Bunn, SF Kemp, JL Fowler. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 289:735-745.
36. Tomar R, S Dhindsa, A Chaudhuri, P Mohanty, R Garg, P Dandona. Contrasting testosterone concentration in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29(5): 120-122.
37. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007;18:427-444.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Енчо Енчев

МУ – Пловдив; к-ка по ендокринология  
4002 Пловдив, Бул. „В. Априлов“ №15А  
e-mail: e\_denchev@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Encho Enchev, MD

MU – Plovdiv, Clinic of endocrinology  
4002 Plovdiv, „V. Aprilov“ str. №15A  
e-mail: e\_denchev@abv.bg

## Честота на първичния алдостеронизъм сред болни с артериална хипертония в основния Клиничен Център по Ендокринология в България

Йоанна Матрозова<sup>1</sup>, Сабина Захариева<sup>1</sup>, Георги Кирилов<sup>1</sup>, Михаил Боянов<sup>2</sup>, Владимир Христов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология „Акад. Иван Пенчев“, София

<sup>2</sup> Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

## Prevalence of Primary Aldosteronism Among Hypertensive Patients in the Bulgarian Reference Centre for Endocrinology

Joanna Matrozova<sup>1</sup>, Sabina Zacharieva<sup>1</sup>, Georgi Kirilov<sup>1</sup>, Mihail Boyanov<sup>2</sup>, Vladimir Hristov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Center of Endocrinology „Akad. Ivan Penchev“,

<sup>2</sup> Clinic of Endocrinology, Alexandrovska Hospital, Sofia

### Резюме

**Въведение.** В продължение на няколко десетилетия първичният алдостеронизъм (ПА) се считаше за една от редките форми на артериална хипертония (АХ), но в последните 15 години беше докладвана повишена честота на заболяването. Досега няма данни за разпространението на ПА в България.

**Цел.** Целта на настоящето проучване беше да се определи честотата на ПА сред група хипертоници, включително и болни с надбъбречни инциденталомы, хоспитализирани в Клиничния център по Ендокринология в София.

### Abstract

**Objective.** Primary aldosteronism (PA) has long been considered a rare cause of hypertension, but a higher prevalence was suggested in the last 15 years. Until now there are no data on the prevalence of PA in Bulgaria. The aim of this study was to evaluate the prevalence of PA in a group of consecutive hypertensive patients, including patients with adrenal incidentalomas, referred to the Clinical Centre of Endocrinology in Sofia, Bulgaria.

**Methods.** The aldosterone to renin ratio (ARR) > 750 (pmol/l)/(ng/ml/h) was used as a positive screening test. In patients with an elevated ARR together with aldosterone > 416

---

**Методу.** Като скринингов метод за поставяне на диагнозата ПА беше използвано съотношението алдостерон/ренин (А/Р) >750 (pmol/l)/(ng/ml/h). При пациенти с повишено съотношение А/Р и алдостерон >416 pmol/l за потвърждаване на диагнозата беше използван Каптоприлов тест. За диференциране на алдостерон-продуциращ аденом (АПА – аденом на Кон) и идиопатичен хипералдостеронизъм (ИХА) бяха използвани образни методи (КТ на надбъбречните жлези), като диагнозата беше потвърдена хистологично следоперативно при пациентите с АПА.

**Резултати.** След изключването на други форми на ендокринна хипертония освен ПА, в проучването бяха включени 472 болни с АХ, сред които 96 случая с надбъбречни инциденталомы. Диагнозата ПА беше поставена при 38 болни (8,05%) сред общата група пациенти с АХ и при 12 случая (12,5%) сред хипертониците с надбъбречен инциденталом. Сред болните с ПА при 15 случая (39,5%) се установи АПА, а при 23 случая (60,5%) – ИХА. Сред групата болни с ПА при 21 (55,3%) от случаите се установи хипокалиемия.

**Извод.** Повишената честота на ПА, установена в нашето проучване, подкрепя препоръките за активно търсене и ранно диагностициране на ПА особено сред хипертоници с надбъбречни инциденталомы.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** артериална хипертония, първичен алдостеронизъм, честота, съотношение алдостерон/ренин.

---

Доскоро първичният алдостеронизъм (ПА) се считаше за рядка форма на артериална хипертония (АХ) (1). От друга страна обаче, в последното десетилетие беше докладвана повишена честота на заболяването, която варира между 5-20% в някои проучвания (2). Към момента в литературата все още няма консенсус по отноше-

ние на точната честота на ПА (3). Сред факторите, които влияят върху оценката на честотата на ПА, са различни прагови стойности на съотношението А/Р и различните потвърдителни тестове, използвани в отделните проучвания, както и различните типове популации изследвани хипертоници (с лека, умерено тежка или теж-

pmol/l the Captopril test was performed to confirm the diagnosis of PA. Adrenal CT scan was used to differentiate between the two main subtypes of PA- aldosterone-producing adenoma (APA) and idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and the diagnosis of APA was retrospectively confirmed after surgery.

**Results.** After excluding other forms of endocrine hypertension, except PA, we investigated a total of 472 consecutive hypertensive patients, among them 96 patients with adrenal incidentalomas. Final diagnosis of PA was reached in 38 patients (8,05%) in the entire hypertensive population and in 12 patients (12,5%) among hypertensive patients with adrenal incidentalomas. In the group of PA 15 patients (39,5%) were diagnosed with APA and 23 patients (60,5%) had an IHA. Among all patients with PA 21 (55,3%) presented with hypokalemia.

**Conclusion.** Our findings of a relatively high prevalence of PA support an early screening and diagnosis of this potentially curable disease and especially in hypertensive patients with adrenal incidentalomas.

---

**KEY WORDS:** arterial hypertension, primary aldosteronism, prevalence, aldosterone to renin ratio,

---

ка АХ). Значението на проблема за честотата на ПА е показано и в проучванията, които докладват вредни нехемодинамични сърдечно-съдови ефекти на алдостерона (4) както и повишен брой сърдечно-съдови инциденти при ПА (5). Тези данни подчертават повишения сърдечно-съдов риск при пациентите с ПА и обуславят препоръката за широк скрининг и ранна диагноза на заболяването.

Досега не са докладвани данни за разпространението на ПА сред хипертоници в България. Целта на настоящето проучване беше да се установи честотата на ПА сред група поредни болни с артериална хипертония (АХ), включително хипертоници с надбъбречни инциденталомии, хоспитализирани в Клиничния Център по Ендокринология и Геронтология (КЦЕГ) в София.

### Пациенти и методи

За осъществяване на настоящето проучване бяха изследвани 510 болни, хоспитализирани в периода 10. 2005г. – 10. 2008г. в Клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания към КЦЕГ, София – референтен ендокринологичен център за България. Бяха скринирани болни, които отговаряха на следните критерии: (1) възраст 18-80 години; (2) потвърдена АХ. Артериалната хипертония беше потвърдена при: (1) систолично артериално налягане (АН) > 140 mmHg и/или диастолично АН >90mmHg, измерено според препоръките на European Society of Hypertension (ESH) (6); (2) болни с АХ, установена при 24-часово амбулаторно мониториране на АН; (3) болни на медикаментозна терапия по повод на поставена в миналото диагноза за АХ. Стадият на АХ беше определен според препоръките на ESH (6).

Преди извършване на хормонални изследвания приемът на антихипертензивни лекарства, взаимодействащи с РААС (АСЕ-инхибитори, сартани, бета-блокери, диуретици), и на нестероидни противовъзпалителни средства бе прекратен 7-10 дни преди взимане на кръвните проби, а на Спиро-

нолактон- поне за 45 дни. Кръвните проби за ренин и алдостерон бяха взети сутрин между 8-10 ч. след 30-минутна почивка в седнало положение. За положителен скрининг се прие прагова стойност на съотношението А/Р= 750 (7) и прагова стойност за нивото на алдостерон в кръвта- 416 pmol/l (2). При пациенти с данни за положителен скрининг се осъществи потвърдителен тест- теста с Каптоприл. Диагнозата ПА се прие при ниво на алдостерон в кръвта над 330 pmol/l на 90-тата минута след приложение на 50 мг каптоприл пер ос при пациенти в седнало положение (8). При болни с биохимично доказана диагноза на ПА се използваха образни изследвания (КТ и/или ЯМР) за диференциране на двете основни форми на ПА – аденом на Кон или ИХА. Всички болни с ПА бяха изследвани чрез PCR –long range за изключване на дексаметазон-зависим хипералдостеронизъм по метода, описан от Jonsson JR и сътр. (9).

Хормоналните измервания се осъществиха Клинична, стероидна и радиоимунологична лаборатория при УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. Алдостерон беше измерен по радиоимунологичен метод в пикомол/l (pmol/l), като се използваха реактиви на фирмата Immunotech, Beckman Coulter Company, Марсилия. ПРА (ng/ml/h) беше измерена чрез количествено определяне на ангиотензин I, използвайки комерсиален радиоимунологичен реактив на фирмата DiaSorin S.p.A., Saluggia (VC), Italy.

### Статистически методи

Наличието на статистически значима разлика при качествените показатели беше изследвано с помощта на Chi-square тест, а при количествените беше използван параметричен t-тест на Student или непараметричен тест на Mann-Whitney според разпределението на данните. Статистическата обработка на резултатите се осъществи с помощта на статистически пакет SPSS 9,0 при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

## Резултати

В периода 10.2005 г. – 10.2008 г. бяха изследвани 510 поредни болни с АХ. Други ендокринни причини за АХ освен ПА бяха намерени при 38 болни (феохромоцитом, субклиничен синдром на Кушинг, тиреоидна дисфункция, реноваскуларна или ренопаренхимна хипертония, вродена надбъбречно-корова хиперплазия), които бяха изключени от проучването. Сред останалите 472 пациенти 376 бяха насочени за изследване по повод на АХ, а 96 болни – по повод на АХ, асоциирана с надбъбречен инциденталом. В групата хипертоници с надбъбречен инциденталом при 12 болни (12,5%) се диагностицира ПА (агеном на Кон). Сред 376-те болни, насочени за АХ, бяха диагностицирани 26 (6,9 %) случая на ПА (3 АПА и 23 ИХА). Следователно в цялата популация от 472 хипертоници диагнозата ПА бе поставена при 38 болни, а при останалите пациенти бе поставена диагноза ЕХ. Не се установиха случаи на дексаметазон-зависим хипералдостеронизъм.

Сравнението между пациенти с ПА и с ЕХ е представено на табл. 1. Не се установи статистически значима разлика в ИТМ и фамилната анамнеза за АХ между двете групи. Пациентите с ПА бяха по-възрастни, с по-висок процент мъже, с по-дълга давност на АХ, по-високи стойности на систолично и диастолично АН, по-висок процент болни на антихипертензивно лечение по време на изследването. Както очаквахме, при болните с ПА се наблюдаваха по-ниски нива на калий, по-висок серумен алдостерон, по-ниска ПРА и по-високо съотношение А/Р в сравнение с болни с ЕХ.

При анализа на характера на АХ в цялата популация хипертоници повечето от пациентите бяха с лека до умерено тежка АХ (при 22,7% от пациентите се диагностицира нормално или високо нормално АН (като резултат от антихипертензивна терапия), 36,9% от пациентите бяха с АХ стадий 1, при 25,6% се установи АХ стадий 2, а при 14,8% АХ стадий 3).

Предоперативно в групата болни с ПА

се установиха 17 случая с визуализиран на КТ/ ЯМР надбъбречен агеном. Следоперативно при двете болни хистологичният резултат показва надбъбречна хиперплазия и те бяха класифицирани в групата на ИХА. Следователно в групата с ПА бяха диагностицирани 15 болни с АПА (12 случая от подгрупата хипертоници с надбъбречен инциденталом и 3 случая от подгрупата хипертоници без надбъбречен тумор), а при 23 болни се установи ИХА. На фиг. 1 е показано обобщено честотата на ПА, на АПА и ИХА сред изследваните пациенти с АХ. Не се установи статистически значима разлика при нито един от изследваните показатели между двете подгрупи с ПА. В цялата група 38 болни с ПА при 21 случая (55,3%) се диагностицира хипокалиемия като 10 от болните с АПА и 11 от болните с ИХА бяха с хипокалиемия.

Пред- и следоперативните показатели на пациентите с АПА са показани в табл. 2. При всички болни следоперативно хипокалиемията беше коригирана, докато АХ бе излекувана при 4 болни, а подобрение в стойностите на АН се наблюдаваше при всички останали болни.

## Дискусия

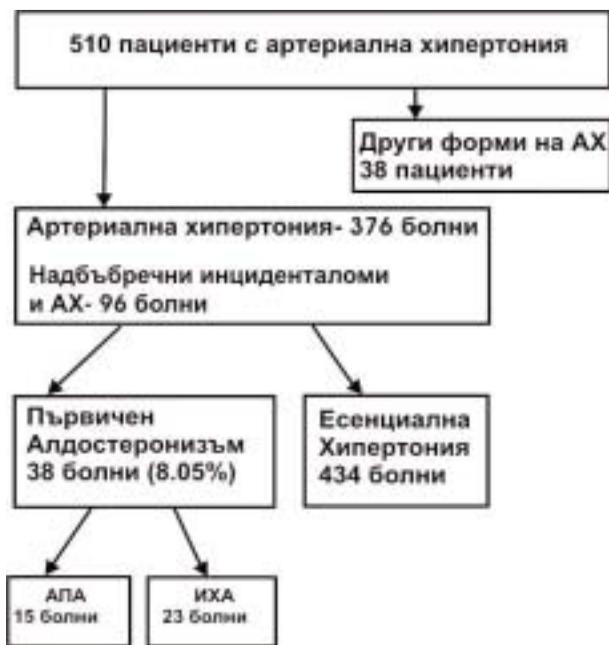
Настоящото изследване беше извършено с цел да се намери честотата на ПА сред болни с АХ в КЦЕГ. За разлика от предишни проучвания в тази насока (7,8,10), честотата на ПА беше определена не само в обща популация хипертоници, но и сред хипертоници с надбъбречни инциденталом. Нашите данни потвърждават становището на повечето изследователи от последното десетилетие, че ПА е честа форма на ендокринна хипертония (2,7,8, 10). Въпреки установеното широко разпространение на ПА и въпреки публикувания консенсус на Endocrine Society през 2008 г. за диагноза и лечение на ПА, все още въпросът – дали всички болни с АХ трябва да бъдат скринирани за ПА или скринингът трябва да се ограничи за случаи с резистентна хипертония, надбъбречен инциденталом

**Таблица 1.** Сравнение между пациентите с първичен алдостеронизъм (ПА) и есенциална хипертония (ЕХ). Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна  $\pm$  SD или медиана [interquartile range].

**Table 1.** Comparison of patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EH). Values are expressed as number of patients (percent), mean (plus minus) SD or median (interquartile range), as appropriate.

Показател Variable	ПА (n=38) PA (n=38)	ЕХ(n=434) EH (n=434)	p
Мъже, (%) Males	19 (50,0)	142 (32,7)	0,031
Фамилна анамнеза за АХ, (%) Family history of hypertension, %	25 (69,4)	268 (69,3)	0,981
Възраст, г Age at presentation, y	54 (44-60)	49 (36-58)	0,028
Давност на АХ, г Duration of hypertension, y	13 (5-20)	5 (2-10)	<0,001
Антихипертензивно лечение, (%) Antihypertensive treatment, %	35 (92,1)	272 (64,5)	0,001
Систолично АН, mmHg Systolic blood pressure, mmHg	155 (140-170)	140 (130-150)	0,001
Диастолично АН, mmHg Diastolic blood pressure, mmHg	100 (80-100)	90 (80-100)	0,021
ИТМ, kg/m <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29,1 $\pm$ 5,9	29,1 $\pm$ 6,5	0,989
Калий, mmol/l Serum potassium, mmol/l	4,2 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,5	<0,001
Алдостерон, pmol/l Serum aldosterone, pmol/l	877 (515-1373)	229 (111-408)	<0,001
ПРА, ng/ml/h Plasma renin activity, ng/ml/h	0,3 (0,3-0,3)	0,54 (0,3-1,33)	<0,001
Съотношение А/Р, pmol/ ng/ml/h Aldosterone to renin ratio, pmol/ ng/ml/h	2275 (1594-3749)	348 (163-737)	<0,001

АХ-артериална хипертония, АН-артериално налягане, ИТМ-индекс на телесна маса, ПРА - плазмена ренинова активност, А/Р- алдостерон/ренин; n=брой болни



**Фигура 1.** Честота на първичен алдостеронизъм ПА, на алдостерон-продуциращ аденом (АПА) и идиопатична хиперплазия (ИХА) сред болни с артериална хипертензия (АХ) и надбъбречни инциденталомии

**Figure 3.** Prevalence of primary aldosteronism, of aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism among hypertensive patients

**Таблица 2.** Сравнение на пред- и следоперативните характеристики на пациентите с алдостерон-продуциращ аденом (n=13). Показателите са представени като медиана [interquartile range].

**Table 2.** Comparison of pre- and postoperative characteristics of patients with aldosterone-producing adenoma. Values are expressed as median (interquartile range).

Показател Variable	Предоперативни стойности Preoperative values	Постоперативни стойности Postoperative values	p
Систолично АН, mmHg Systolic BP, mmHg	160 (142-160)	130 (115-135)	0,041
Диастолично АН, mmHg Diastolic BP, mmHg	100 (100-112)	80 (80-90)	0,042
Калий, mmol/l K, mmol/l	3,5 (2,8-4,3)	4,8 (4,5-5,1)	0,043
ПРА, ng/ml/h PRA, ng/ml/h	0,3 (0,3-0,3)	1,36 (0,70-2,0)	0,043
Алдостерон, pmol/l Serum aldosterone, pmol/l	1085 (533-3106)	199 (65-668)	0,028

АН – артериално налягане, ПРА – плазмена ренинова активност;

n – брой болни

BP – blood pressure, PRA-plasma renin activity; n-number of cases

талом и хипокалиемия – остава нерешен (3,4). Проучванията върху честотата на ПА са критикувани по отношение на наличието на преселекция на пациентите, съответно фалшиво висок процент за честотата на ПА и за „предоверяване“ на съотношението А/Р като диагностичен тест, което може да доведе до осъществяването на скъпи и потенциално опасни потвърдителни тестове (3). От друга страна е установено, че при пациентите с ПА съществува повишен сърдечно-съдов риск (5) и риск от бъбречна увреда (11). Ин витро и ин vivo проучвания са описали възможна асоциация между ПА и възлехидратни метаболитни нарушения, посочвайки алдостерона като евентуален фактор в развитието на метаболитния синдром и инсулиновата резистентност (12). Последното ни дава основание да считаме, че клиницистите трябва да се стремят към ранна диагноза на ПА сред болните с АХ и особено сред болните с надбъбречен инциденталом и данните от нашето проучване са потвърждение в тази насока.

Тъй като в България не съществува специализиран център по АХ и пациентите с тежка и резистентна АХ се насочват към клиници по кардиология, нефрология и ендокринология, изследваната от нас популация не беше хомогенна по отношение на нивата на АН, а се състоеше основно от пациенти с лека до умерено тежка АХ, както и по-малък брой болни с резистентна АХ или АХ с пароксизмално протичане. От друга страна в няколко проучвания е установено, че честотата на ПА зависи от типа на изследваната популация и заболяването е по-често сред пациенти с резистентна АХ (около 20%) (10) в сравнение с болни с лека и умерено тежка АХ (около 6%) (13). Нашите резултати потвърждават тези данни, тъй като, както бе показано в резултатите, ПА беше диагностициран най-често сред пациенти с АХ стадий 3 (честота 18,6%), докато честотата сред болни с АХ стадий 1 или стадий 2 беше доста по-ниска.

За да се намали степента на преселекция на пациентите, бяха изследвани поред-

ни болни с АХ, без да бъдат селектирани в нашия клиничен център според тежест и резистентност на АХ, възраст и наличие на хипокалиемия, като по този начин в скрининга бяха включени голям брой болни с АХ в рамките на МС или с пароксизмална АХ със суспекция за феохромоцитом. Поради това, както бе споменато по-горе, в популацията се диагностицират значителен процент болни с лека и умерено тежка АХ. От тази гледна точка, ако болните бяха преселектирани в нашата клиника според тежестта на АХ и бяха изследвани основно случаи с тежка АХ, както в повечето, описани до този момент проучвания, бихме очаквали още по-висок процент за честотата на ПА. От друга страна, тъй като КЦЕГ е референтен център за надбъбречни заболявания в България, и в нашето проучване, както и в повечето проучвания, извършени в света до този момент, се наблюдава известна преселекция на пациентите. В българското проучване тя се отразява основно на показателя хипокалиемия, което би могло да обясни ниските нива на калия при мнозинството от нашите пациенти с АПА и ИХА.

В нашето проучване като скринингов метод за търсене на ПА беше използвано съотношението А/Р, което се прилага широко в диагностичния алгоритъм на ПА от началото на 90-те години (14). Въпреки че използването на потвърдителен тест за диагнозата на ПА е все още спорен въпрос (15) самостоятелното измерване на съотношението А/Р има сравнително ниска положителна предиктивна стойност (наблюдава се голяма честота на фалшиво положителни резултати) (16), което обуславя необходимостта от допълнително потвърждение на диагнозата. За нашето проучване се насочихме към Каптоприловия тест, тъй като освен, че е лесно и безопасно изпълним, няколко проучвания показва неговата ефективност в диагнозата на ПА (8). Въпреки че някои изследователи установяват фалшиво-положителни случаи при използването на Каптоприловия тест, едно ново проучване на Rossi и

сътр., чрез директно сравнение на Каптоприлобия тест с инфузионно обременяване с натрий, показва еднаква ефективност на двата теста, особено при по-висок прием на сол (17).

В заключение, това е първото проучване, осъществено с цел да се оцени честотата на ПА сред болни с АХ, насочени към специализирана клиника по хипофизни и надбъбречни заболявания в основния Клиничен център по Ендокринология в България. Това не е строго епидемиологично проучване, което не изключва преселекция на пациентите, но то фокусира вниманието върху високата честотата на ПА сред болни с АХ. Тъй като ПА е лечима форма на АХ (хирургично за АПА и медикаментозно за ИХА), нашите данни подкрепят ранен скрининг и диагноза на ПА, най-вече сред болни с надбъбречни инциденталомии.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339:1828-1834.
2. Mulatero P, M Stowasser, KC Loh, CE Fardella, RD Gordon, L Mosso, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045-1050
3. Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con. Hypertension* 2007; 50: 454-458
4. Weinberger MH. Is primary aldosteronism a benign disorder? Old evidence reconfirmed. *Am J Hypertens* 2006; 19:628
5. Catena C, G Colussi, E Nadalini, A Chiuch, S Baroselli, R Lapenna, LA Sechi. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008; 168:80-5.
6. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053
7. Lim PO, E Dow, G Brennan, RT Jung, TM MacDonald. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14:311-315

8. Rossi E, G Regolisti, A Negro, C Sani, S Davoli, F Perazzoli. High prevalence of primary aldosteronism using post-captopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15:896-902

9. Jonsson JR, SA Klemm, TJ Tunny, M Stowasser, RD Gordon. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207:565-571

10. Strauch B, T Zelinka, M Hampf, R Bernhardt, J Jr Widimsky. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 5:349-352

11. Rossi GP, G Bernini, G Desideri, B Fabris, C Ferri, G Giacchetti, et al; PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006, 48:232-238.

12. Fallo F, F Veglio, C Bertello, N Sonino, P Della Mea, M Ermani, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-459

13. Williams JS, GH Williams, A Raji, X Jeunemaitre, NJ Brown, PN Hopkins, PR Conlin. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 2006; 20:129-136

14. Hiramatsu K, T Yamada, Y Yukimura, I Komiya, K Ichikawa, M Ishihara, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141:1589-1593.

15. Plouin PF. About an epidemic of primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 51:e6

16. Schwartz GL, ST Turner. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51:386-394.

17. Rossi GP, A Belfiore, G Bernini, G Desideri, B Fabris, C Ferri, et al; Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2007; 50: 424-431

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Йоанна Матрозова  
Клиничен център по Ендокринология и Геронтология  
ул. Здраве 2, 1431 София  
e-mail: jmatroзова@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Joanna Matroзова  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Zdrave 2 St, 1431 Sofia, Bulgaria  
e-mail: jmatroзова@abv.bg

## Хранителна добавка DIALEVEL подобрява гликемичния контрол при захарен диабет тип 2

Д. Коев, Л. Коева

Медицински център „Клиника професор Коеви“ – Варна

## The Nutritional Supplement DIALEVEL Improves Glycaemic Control in Type 2 Diabetic Patients

D. Koev, L. Koeva

Medical Center „Clinica professor Koevi“ – Varna

### Резюме

Експериментални проучвания показват, че канелата (cinnamomum cassia) и водни екстракти от нея съдържат метилхидроксихалконов полимер, който увеличава усвояването на глюкоза в мускулите и адипоцитите чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, както и на синтеза на гликогена в черния дроб. Тези действия понижават кръвната захар. От друга страна, добавянето на хром в храната увеличава броя на инсулиновите рецептори и повишава свързването на инсулина с тях, като това също понижават кръвната захар. Ние проучихме ефекта от прилага-

### Abstract

Experimental studies proved that cinnamon (cinnamomum cassia) and its water extracts contain methylhydroxychalcone polymer (MHPC). It stimulates glucose uptake by muscles and adipocytes by means of an increased insulin sensitivity and besides, it stimulates glycogen synthesis from glucose in the liver. The net result is a decrease of blood glucose. On the other hand, chromium supplementation increases the number of insulin receptors and insulin-receptor binding. This effect also decreases blood glucose. We have studied the clinical effectiveness of a nutritional supplement Dialevel containing water extract of cinnamo-

---

нето на хранителната добавка Dialevel, съдържаща воден екстракт от канела, хром и алфа-липоева киселина, при 30 болни с декомпенсиран захарен диабет тип 2 и наднормено тегло на лечение с орални медикаменти (метформин, сулфонилуреен препарат, росиглитазон или комбинация между тях), върху контрола на кръвната захар, липидния профил и телесното тегло за срок от 4 месеца. Всички болни бяха контролирани ежемесечно, като не променяха своето антидиабетно лечение и хранителния си режим, а хранителната добавка беше прилагана в доза 2 или 3 таблетки дневно, съобразно индивидуалната преценка за всеки болен. В края на наблюдението се установи значимо понижение на кръвозахарните нива от  $8,24 \pm 0,79$  ммол/л на  $6,91 \pm 0,41$  ммол/л и на гликирания хемоглобин от  $7,23 \pm 0,67$  % на  $6,34 \pm 0,08$  %.

Промените в липидния профил и телесното тегло бяха по-слабо изразени и не бяха статистически значими. Не се наблюдаваха никакви странични явления от приема на хранителната добавка. Dialevel може да се използва успешно като допълнение към пероралното лечение на захарен диабет тип 2.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** лечение на захарен диабет тип 2, гликемичен контрол, хранителни добавки, хром, канела, алфа-липоева киселина

---

Хранителната добавка Dialevel е предназначена за болни от захарен диабет и съдържа три компонента: тривалентен хром никотинат 60 микрограма, воден екстракт от канела (*Cinnamomum cassia*) 55,6 мг. – еквивалентни на 1000 мг субстанция канела и алфа-липоева киселина 200 мг. Съгласно закона за храните в Република България хранителните добавки са храни, които допълват нормалната диета. Те предс-

тавляват концентрирани източници на витамини и минерали или групи вещества с хранителен и физиологичен ефект, предназначени да бъдат приемани в предварително дозирани малки количества (1). Тъй като не са лекарства, хранителните добавки не подлежат на научна проверка за техния ефект, не се регистрират от изпълнителната агенция за лекарствата и по принцип не са обект на клинични проучва-

---

**KEY WORDS:** treatment of diabetes mellitus type 2, glycaemic control, nutritional complements, chromium, cinnamon, alpha-lipoic acid

---

тавляват концентрирани източници на витамини и минерали или групи вещества с хранителен и физиологичен ефект, предназначени да бъдат приемани в предварително дозирани малки количества (1). Тъй като не са лекарства, хранителните добавки не подлежат на научна проверка за техния ефект, не се регистрират от изпълнителната агенция за лекарствата и по принцип не са обект на клинични проучва-

ния за оценка на тяхното действие и евентуални нежелани странични действия. На българския пазар се появила редица препарати като хранителни добавки с претенциите, че понижават кръвната захар и подобряват състоянието на болните от захарен диабет. Тези претенции, обаче, не почиват на обективни и независими клинични проучвания върху стандартизиран групи болни и се основават единствено на субективното мнение и преценка на отделни болни, като по правило се дава гласност само на положителните резултати, а се спестяват случаите с нулев или отрицателен резултат.

Поради тези причини, ние се насочихме да проучим какъв е клиничният ефект от приема на хранителната добавка Dialevel при болни от захарен диабет тип 2, която съдържа съставки с доказано от редица предходни научни проучвания благоприятно действие върху кръвната захар и някои други биохимични показатели при захарен диабет тип 2.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Ние извършихме отворено обсервационно проучване при 30 болни от захарен диабет тип 2 (16 жени и 14 мъже) със средна давност на заболяването 5,99 години (от 1 до 15 години) и средна възраст 55,9 години (от 37 до 70 години). Болните бяха на лечение с орални антидиабетни медикаменти, както следва: на монотерапия с метформин – 6 болни, на монотерапия със сулфонилуреен препарат – 4 болни, на комбинирана терапия с метформин и сулфонилуреен препарат – 12 болни, на метформин и росиглитазон – 3 болни, на тройна комбинация с метформин, сулфонилуреен препарат и росиглитазон – 3 болни и само на диетотерапия – 2 болни.

Болните бяха включвани в обсервационното проучване след информирано съгласие, което те удостоверяваха с подпис в документацията. Проучването се проведе в продължение на 4 месеца, при ежемесечни визити с клиничен преглед и 3-кратен кръво-

захарен профил при всяка визита. Биохимичните изследвания се правиха двукратно: непосредствено преди включването им в проучването и при последната им визита – в края на четвъртия месец, включващи определяне на HbA<sub>1c</sub>, общ холестерол, LDL-холестерол, VLDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, креатинин, ALAT, ASAT. Статистическата достоверност на промените на биохимичните и клинични показатели се определяше чрез изчисляване на средната аритметична величина, статистическото разсейване и стандартната грешка, като се използваше t – критерия на Student-Fisher за сравнение на средни величини при ниво на достоверност 0,05 и 0,01.

Хранителната добавка Dialevel се прибавяше към текущата медикаментозна терапия на болните в дозировка 2 или 3 таблетки дневно по индивидуална преценка на лекаря за всеки отделен пациент. По време на четиримесечното проследяване на болните не се правиха никакви промени в назначеното им и провеждано от тях антидиабетно медикаментозно лечение, както и в обичайния стил и начин на живот. От включените в проучването 30 болни на последната заключителна визита се явиха 29. Един от болните не се яви, поради това, че е напуснал страната във връзка с работа в чужбина. Ето защо, всички отчетени резултати и изводи от тях се основават на данните от завършилите докрай проучването 29 болни.

## РЕЗУЛТАТИ

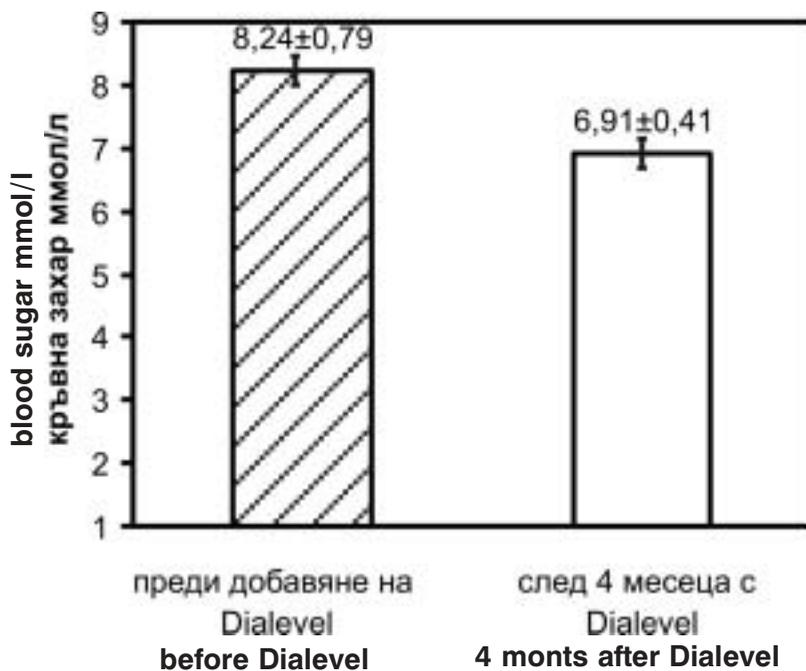
Обобщените резултати от обсервационното проучване показаха следното: Изходната кръвна захар (средна стойност на кръвната захар от кръвозахарните профили) при започване на проучването беше  $8,24 \pm 0,79$  ммол/л, а след приключване на 4-месечния период на наблюдение тя се понижи на  $6,91 \pm 0,41$  ммол/л. ( $t = 3,02$ ,  $p < 0,01$ ). (Фиг. N=1). Понижението на кръвната захар е статистически значимо. Гликираният хемоглобин HbA<sub>1c</sub> изходно беше  $7,23 \pm$

0,67 %, а след 4-месечния период на наблюдение се понижи на  $6,34 \pm 0,08$  % ( $t= 2,4$ ,  $p < 0,05$ ). (Фиг. N= 2). Понижението на гликирания хемоглобин е статистически значимо.

Останалите изследвани показатели – телесно тегло, индекс на телесната маса (BMI), систолично и диастолично налягане, общ холестерол, LDL-холестерол, VLDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, креатинин, ALAT и ASAT – не показаха статистически значими промени след 4-месечния прием на Dialevel. (Табл. N= 1). Необходимо е да отбележим, обаче, че има понижение на триглицеридите: от  $2,30 \pm 0,55$  ммол/л в началото на  $1,77 \pm 0,31$  ммол/л в края на проучването. Липсата на статистическа достоверност вероятно се дължи на факта, че има много голяма амплитуда

триглицеридите, ако се запази същата тенденция за тяхното намаление, би могло да се очаква и постигане на статистически достоверна разлика. Независимо от горните данни, трябва да отбележим, че от 29 завършили проучването лица – 21 от тях са понижали в различна степен триглицеридите си, докато само 8 имат леко повишение на триглицеридите си в края на проучването.

Анкетата на болните в хода на проучването и в края на наблюдението не установи никакви оплаквания, стомашно-чревни проблеми, алергични реакции или други нежелани странични явления. Не са наблюдавани и не са регистрирани случаи на хипогликемия, както и съмнения за такава. Резултатите от изследваните обменни и лабо-

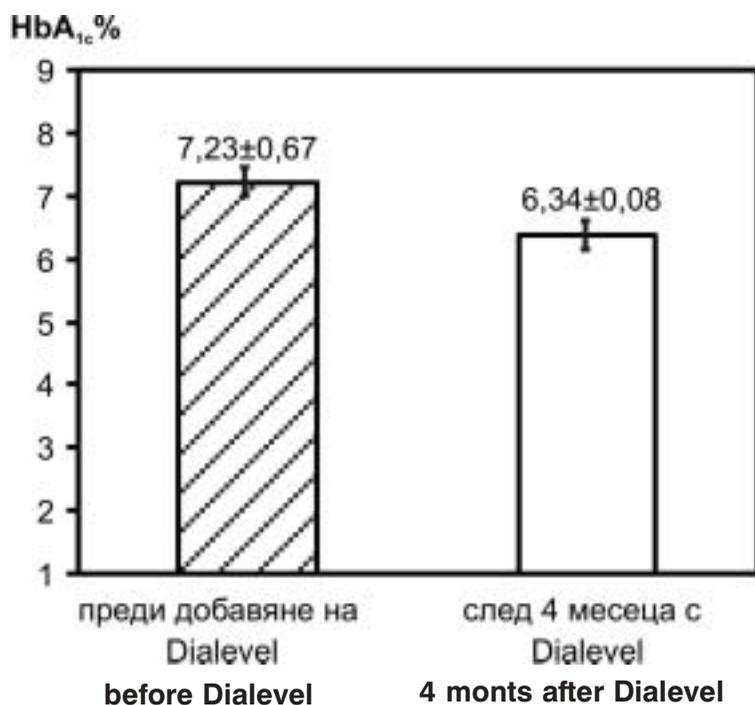


**Фигура 1.** Промени в гликемията след добавяне на Dialevel към пероралното лечение на диабета за срок от 4 месеца.

**Figure 1.** Changes in the blood glucose before and after supplementation with Dialevel.

(разсейване) както на изходните (от 0,72 до 6,02 ммол/л), така и на крайните стойности на триглицеридите (от 0,47 до 4,15 ммол/л), което води до припокриване на осреднените цифри при относително малък брой изследвани лица. При евентуално голям брой наблюдавани болни или болни с по-малко различия в изходните стойности на

расторни изследвания показват, че Dialevel няма неблагоприятни и нежелани действия върху обменните процеси, сърдечносъдовата система, чернодробната и бъбречната функция.



**Фигура 2.** Промени в гликирания хемоглобин добавяне на Dialevel към пероралното лечение на гуа-beta за срок от 4 месеца.

**Figure 2.** Changes in HbA<sub>1c</sub> before and supplementation with Dialevel.

**Таблица 1.** Промяна в метаболитните показатели след приложение на Dialevel за 4 месеца.

**Table 1.** Changes in the metabolic variables before and after Dialevel treatment.

	Прегу/Before	Слег/After
Тегло/кг; Weigt/kg	86,81	86,48
ВМІ/кг/м <sup>2</sup> BMI/kg/m <sup>2</sup>	31,41	31,00
Систолично RR/мм Systolic pressure/mm	135,28	130,00
Диасистолично RR/мм Diasistolic pressure/mm	85,75	82,90
LDL-холестерол/ммол/л LDL- cholesterol/ mmol/l	3,23	3,56
общ холестерол/ ммол/л total cholesterol mmol/l	5,65	5,65
Триглицериду/ммол/л Triglycerides mmol/l	2,33	1,84
Креатинин ммол/л Creatinine mmol/l	77,37	78,70
АЛАТ/ІU; ALAT/IU	29,23	27,97
АСАТ/ІU; ASAT/IU	22,17	24,55

## ОБСЪЖДАНЕ

Благоприятният ефект на хранителната добавка Dialevel върху гликемичния контрол при болни от захарен диабет тип 2 произтича от удачния подбор на нейните съставки. Всички проучвания, публикувани досега в медицинската литература показват, че болните от захарен диабет са с ниско ниво на серумния хром (2,3,4,5,6), т.е. те имат дефицит на хром. Това е резултат на напредването на възрастта (7), на консумацията на преработените от хранителната индустрия храни, на външни причини като инфекции, физическа травма и стрес (8), на намалена резорбция и повишена екскреция на хром при захарен диабет (9,10). Задълбочените научни изследвания доказват, че тривалентният хром усилва биологичното действие на инсулина посредством няколко механизма:

1. Увеличаване на броя на инсулиновите рецептори в клетките;

2. Увеличено свързване на инсулина с неговия рецептор;

3. Увеличено фосфорилиране на инсулиновия рецептор, което повишава инсулиновата чувствителност (11). Прилагането на хром при болни от захарен диабет тип 2 понижава кръвната захар, както на гладно, така и постпрандиално, а също така и гликирания хемоглобин (12, 13, 14).

Втората съставка на Dialevel – канелата (*Cinnamomum cassia*) съдържа биоактивното вещество метилхидроксихалконов полимер (МНСР) (15). Този полимер е от групата на разтворимите полифенолни полимери тип А, които увеличават усвояването на глюкоза от мускулите чрез фосфорилирането на тирозина в инсулиновия рецептор (16). По този начин се увеличава инсулиновата чувствителност, а освен това тези полимери имат и антиоксидантно действие (17). Ето защо канелата увеличава усвояването на глюкоза от клетките чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, особено в мускулите (18,19).

Нещо повече, метилхидроксихалконовият полимер в канелата увеличава превръщането на глюкозата в гликоген в черния дроб (15). Проучвания при експериментален захарен диабет и при хора болни от захарен диабет тип 2 показват, че субстанцията канела или воден екстракт от канела понижават кръвната захар след 6 – 8 седмици (20, 21, 22, 23). Най-новото рандомизирано и контролирано клинично проучване на Paul Crawford в САЩ при 109 болни от захарен диабет тип 2 показва, че добавянето на канела към обичайното им перорално антидиабетно лечение за срок от 3 месеца е довело до по-голямо понижение на гликирания хемоглобин, в сравнение с болните, които са останали на антидиабетните си медикаменти без канела: понижение с – 0,83%, срещу – 0,37% (24).

Третата съставка – алфа-липоевата киселина е добре познато съединение от групата на мастните киселини и е известна главно като силен антиоксидант. При болните от захарен диабет тип 2, обаче, се установява ниско ниво на алфа-липоева киселина в организма. Това се дължи както на намаляване на синтеза и с напредване на възрастта (25), така и на диетичните ограничения, а и на по-голямото и изразходване за отстраняване на големите количества генерирани свободни радикали при това заболяване. Ето защо, болните от захарен диабет се нуждаят от внос на допълнителни количества алфа-липоева киселина за поддържане на своето здраве.

Освен това, обаче, алфа-липоевата киселина увеличава транспортването на глюкозата от кръвта в мускулните клетки, с което се увеличава нейното метаболизиране и допринася за понижаване на хипергликемията (26). Експериментални проучвания показват, че алфа-липоевата киселина намалява инсулиновата резистентност (27, 28, 29). Изследвания при хора болни от захарен диабет тип 2 показват, че алфа-липоевата киселина при по-продължителен прием подобрява гликемичния контрол (30,31). Д-р П. Каменова още през 2003г.

доказа, че при болни от захарен диабет тип 2 приетата за 4 седмици през устата алфа-липоева киселина значително повишава инсулиновата чувствителност и усвояването на глюкоза от организма с помощта на най-надеждната и призната за „златен стандарт“ кламп-техника (31).

Не може да не се отбележи, че алфа-липоевата киселина е един от основните медикаменти за лечение на диабетната невропатия и клиничните наблюдения показват, че лечението с нея води до подобрене на всички обективни показатели за увреждане на периферната и вегетативната нервна система (32,33). Приемът и в дози отговарящи за хранителна добавка вероятно могат да имат положително действие за задържане на дегенеративните процеси в нервите при захарен диабет.

Следователно, трите съставки на хранителната добавка Dialevel действат синергично, като повлияват благоприятно основния механизъм за хипергликемия при захарен диабет тип 2 – инсулиновата резистентност. Логично е да се приеме, че тези три съставки потенцират своето действие. Това дава възможност отделяният от бета-клетките инсулин да действа по-ефективно и в по-голяма степен да понижава кръвната захар и така да се постигне по-добър гликемичен контрол.

Съставките на Dialevel имат и други благоприятни действия, извън влиянието им върху гликемията, които имат значение за предотвратяване или забавяне на усложненията при болните от захарен диабет. Водният екстракт от канела има противвъзпалително действие (34) и подобрява имунната защита (35). Това намалява риска от инфекциозни усложнения и потиска възпалителната реакция на съдовете при развитие на атеросклероза. Хромът потиска гликозилирането на белтъчините и появата на окислителния стрес в еритроцитите при хипергликемия (36, 37), с което се забавя развитието на диабетна микроангиопатия. Алфа-липоевата киселина като мощен антиоксидант предпазва

от развитие на атеросклероза, съдови увреждания и диабетна невропатия. Ето защо, комбинацията от тези три съставки при продължително прилагане, освен подобрен гликемичен контрол, има потенциала да забави настъпването на късните диабетни усложнения, водещи до инвалидизация и преждевременна смърт. Необходимо са, обаче, проспективни и мащабни клинични проучвания, които да проверят дали практиката ще потвърди очакванията за редуциране на диабетните усложнения и по-добра прогноза на болните след продължителна употреба на хранителната добавка Dialevel.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Закон за храните на Република България, Държавен вестник , бр.90/15.10.1999 г., допълнен в Д. В. бр.102/21.11.2003
2. Morris B.W. et al., Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes, *J.Trace Elem.Res.*, 1999, 13, 57-61.
3. Ding W. et al., Serum and chromium concentration in elderly diabetics, *Biol.Trace Elem.Res.*, 1998, 63 (3), 231-237.
4. Ekmekcioglu C. et al., Concentration of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes mellitus as compared to healthy controls, *Biol.Trace Elem.Res.*, 2001, 79, 205-219.
5. Ghosh D. et al., Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes, *J. Nutr.Biochem.*, 2002, 13 (11), 690-697.
6. Vladeva S., Effect of chromium on the insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus, *Folia Medica (Plovdiv)*, 2005, 47 (3-4), 59-62.
7. Davies S. et al., Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat and serum samples from 40,872 patients : implication for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus, *Metabolism*, 1997, 46, 469-473.
8. Leeds A.R., Glycemic index and heart disease, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, 286S-289S.
9. Anderson R.A., A.S.Kozlowski, Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diet, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1985, 41, 1177-1183.

10. Anderson R.A., Elevated intakes of supplemental chromium improves glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes, *Diabetes*, 1997, 46 (11), 1786-1791.
11. Anderson R.A., Chromium, glucose intolerance and diabetes, *J. Amer. Coll. Nutr.*, 1998, 17 (6), 548-555.
12. Cefalu W.T., F.B.Hu, Role of chromium in human health and in diabetes, *Diabetes Care*, 2004, 27, 2741-2751.
13. Lai M.-H., Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium with vitamin C and E supplementations for type 2 diabetes mellitus, *J. Biochem. Nutr.*, 2008, 43(3), 191-198.
14. Martin J. et al., Chromium picolinate supplementation attenuates body weight and increases insulin activity in subjects with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2006, 29 (8), 1826-1832.
15. Jarvill-Taylor K.J. et al., A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes, *J. Amer. Nutrition*, 2001, 20 (4), 327-336.
16. Anderson R.A. et al., Isolation and characterization of polyphenol type A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity, *J. Agricult. Food Chem.*, 2004, 52, 65-70.
17. Anderson R.A., Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity, *Proc. Nutr. Soc.*, 2008, 67 (1), 48-53.
18. Cao H. et al., Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetrapolin, insulin receptor and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes, *Archives Biochem. Biophys.*, 2007, 459 (2), 214-222.
19. Imparl-Rasovich J. et al., Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signaling, *Hormone Research*, 1998, 50(3), 177-182.
20. Kim S.H. et al., Effect of cinnamon extract on plasma glucose in db/db mice, *J. Ethnopharmacology*, 2006, 104(1-2), 119-123.
21. Khan A. et al., Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2003, 26, 3215- 3218.
22. Mang B. et al., Effect of cinnamon extract on plasma glucose, HbA and serum lipids in diabetes mellitus type 2, *Europ. J. Clin. Invest.*, 2006, 36 (5), 340-344.
23. Pham A.Q. et al., Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus, *Pharmacotherapy*, 2007, 27 (4), 595-599.
24. Crawford P., Effectiveness of cinnamon for lowering HbA1c in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial, *J. Amer. Board Fam. Medicine*, 2009, 22, 507-512.
25. Singh U., I.Jialal, Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes, *Nutr. Rev.*, 2008, 66 (11), 646-657.
26. Kamaisi M. et al., Lipoc acid reduces glycemia and increases muscle GLUT-4 content in streptozotocin-diabetic rats, *Metabolism*, 1997, 46 (7), 763-768.
27. Chen X.S. et al., Effect of sustained-release alpha-lipoic acid tablets on blood lipids, blood sugar and insulin in hyperlipidemic New Zealand rabbits, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009, 29 (4), 704-706.
28. Pinelli A. et al., Effects of alpha-lipoic acid administration on plasma glucose levels, total malondialdehyde values and withdrawal signs in rats treated with morphine plus naloxone, *Arzneimittelforschung*, 2009, 59 (2), 72-78.
29. Muellenbach E.M. et al., Metabolic interaction of AGE inhibitor pyridoxamine and antioxidant alpha-lipoic acid following 22 weeks of treatment in obese Zucker rats, *Life Sci.*, 2009, 84 (15-16), 463-568.
30. Jacob S. et al., Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus – a placebo-controlled pilot trial, *Free Radic. Biol. Med.*, 1999, 27 (3-4), 309-314.
31. Kamenova P., Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid, *Hormones (Athens)*, 2006, 5 (4), 251-258.
32. Коева Л., Автономна диабетна невропатия - диагноза и терапевтични възможности, Варна, 2001.
33. Танкова Цв. и гр., Лечение на тежка диабетна невропатия с алфа-липоева киселина, *Ендокринология*, 1998, 3, 46-54.
34. O`Keefe J.H., Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation and cardiovascular health, *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2008, 51 (3), 249-255.
35. Cao J. et al., Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages, *J. Nutr.*, 2008, 138 (5), 833-840.
36. Sena C.M. et al., Endothelial dysfunction in type2 diabetes : effect of antioxidants, *Rev. Port. Cardiol.*, 2007, 26 (6), 609-619.
37. Sushi K.J. et al., Trivalent chromium inhibits protein glycosylation and lipid peroxidation in high glucose treated erythrocytes, *Antioxidants&Redox Signaling*, 2006, 8 (1-2), 238-241.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Д. Коев  
 Медицински център „Клиника професор  
 Коеви“ – Варна

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. D. Koev  
 Medical Center „Clinica professor Koevi“ –  
 Varna

## Адипоцитокини при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност

М. Бояджиева<sup>1</sup>, Ил. Атанасова<sup>1</sup>, Цв. Танкова<sup>1</sup>, К. Тодорова<sup>2</sup>,  
В. Димитрова<sup>2</sup>, С. Захариева<sup>1</sup>

1 Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет София

2 Клиничен Център по Акушерство и Гинекология, Медицински Университет София

## Adipocytokines in Normal and Complicated by Gestational Diabetes Mellitus Pregnancy

M. Boyadzhieva<sup>1</sup>, I. Atanasova<sup>1</sup>, Tz. Tankova<sup>1</sup>, K. Todorova<sup>2</sup>, V. Dimitrova<sup>2</sup>, S. Zaharieva<sup>1</sup>

1 – Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia

2 – Clinical Center of Obstetric and Gynecology, Medical University Sofia

### Резюме

Бременността при жените се характеризира с инсулинова резистентност (ИР), която е в резултат от действието на плацентарните хормони. При нарушения в плацентарната функция, ИР се увеличава, влошавайки допълнително наличния гестационния захарен диабет (ГЗД) или риска от изява на такъв. ГЗД е актуален проблем в наше време, поради високия риск от настъпването на майчини и фетални усложнения при засегнатите жени. 3-14% от жените в световен мащаб развиват ГЗД. Наши непубликувани данни показват 10,2% ГЗД при рискови за това заболяване

### Abstract

Human pregnancy is characterized by insulin resistance, traditionally attributed to the effects of placental hormones. Normal pregnancy – induced insulin resistance is further enhanced by pregnancy complications, associated with disturbed placental function, such as gestational diabetes mellitus (GDM). Nowadays GDM is a problem that provokes scientific and medico-social interest because of the high risk of development of maternal and fetal complications. Throughout the world between 3 and 14% of the women develop GDM. Our unpublished data shows a prevalence of 10,2% among pregnant women with risk for developing the disorder.

---

бременни жени според диагностичните критерии на Американската Диабетна Асоциация. Високата честота на ГЗД обяснява интереса към изучаване на патогенетичните механизми и диагностични възможности за оценка на риска и ранна диагноза. Убедителни проучвания доказват връзката между усложненията по време на бременност и метаболитния синдром (МС). Въпреки това, патогенетичните механизми на нарушенията на плацентарната функция, ИР и МС не са напълно проучени. Голям брой съобщения доказват ролята на мастната тъкан в изявата на ИР при бременни и небременни жени. В тази връзка, адипоцитокините, които се секретират от мастната тъкан се проучват като участници в регулацията на майчиния метаболизъм и гестационната ИР. Механизмите на секреция на адипоцитокините при нормална и усложнена бременност не са напълно изяснени, като наличните такива са противоречиви.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** гестационен захарен диабет, бременност, адипоцитокини

---

Нарастването на фетуса и плацентата е свързано с прогресивно намаляване на инсулиновата чувствителност и улеснено преминаване на глюкозата към плода (3). Гестационната ИР допълнително се увеличава при усложнения на бременността, свързани с нарушение на плацентарната функция като ГЗД (4), прееклампсия (5) и интраутеринна ретардация на плода (6). Убедителни проучвания доказват зависимостта между усложненията по време на бременност и метаболитния синдром (МС) (7-9).

В това отношение, диагнозата ГЗД категоризира тази част от популацията като високо рискова за развитие на захарен диабет тип 2 (ЗД2) (4). Подобно, прееклампсията има общи черти с МС (затлъстява-

Compelling evidence suggests that this pregnancy disorder is associated with future development of maternal metabolic syndrome. However, the pathogenetic mechanism, underlying the association between abnormal placental development, insulin resistance, and maternal metabolic syndrome are not fully understood. A large body of evidence has recently supported the role of adipose tissue in the regulation of insulin resistance in both pregnant and nonpregnant individuals. In this respect, adipocytokines, which are adipocyte-derived hormones, have been implicated in the regulation of maternal metabolism and gestational insulin resistance. However, data concerning the pattern of adipocytokine secretion and in normal and complicated pregnancies are still limited and contradictory. Given the importance of adipose tissue and its hormones in terms of adequate metabolic control and energy we present a review of published data related to the role of adipocytokines in normal and complicated by gestational diabetes mellitus pregnancy.

---

**KEY WORDS:** gestational diabetes mellitus, pregnancy, adipocytokines

---

не, възпаление и ИР) (3), като тези пациентки са предразположени към развитието в бъдеще на кардиоваскуларно заболяване (8-9). Жените, развили прееклампсия също така имат и по-висок риск за раждане на макрозоичен плод или интраутеринна ретардация на плода (10), макар само една трета от тях да раждат такива плодове (11). Изключвайки малформациите и генетичните причини, интраутеринната ретардация на плода със или без прееклампсия се характеризира с плацентарна инсуфициенция и увеличена ИР. (8, 12)

ИР при нормална и усложнена бременност се отгава основно на действието на плацентарните хормони (11) и увеличената майчина мастна тъкан (14), въпреки че механизмът на развитие на този процес не е

напълно изяснен. Поради тази причина, изследователите се насочват към търсене на потенциалните медиатори на ИР, включващи хормони, секретирани от мастната тъкан, наречени адипоцитокени (15-16). По време на бременност, адипоцитокени (лептин, адипонектин, TNF- $\alpha$ , интерлевкин 6, както и новооткритите резистин, висфатин и апелин) се секретират и от плацентата (17-23). Освен че адипоцитокените регулират майчиният енергиен метаболизъм и инсулиновата чувствителност при нормално протичаща бременност, те са замесени и в патогенезата на някои от усложненията ѝ – ГЗД, прееклампсия и интраутеринна ретардация на плода (24-30). (табл.1 и табл.2).

В България досега са провеждани изследвания относно адипонектина и неговото действие при жени с андрогенно затлъстяване (1,2) но липсват данни за популацията от бременни жени.

## ЛЕПТИН

Лептинът се синтезира предимно от бялата мастна тъкан (30). Той е важен метаболитен хормон, въздействащ върху инсулиновата секреция, глюкозната утилизация, гликогеновата синтеза и метаболизма на мастните киселини (30). В резултат на неговото действие се намалява приема на храна и се увеличава енергийния разход (30). Лептиновата експресия и действие се променят при метаболитни нарушения, свързани с ИР, каквито са затлъстяването и захарния диабет (ЗД) (31).

При нормално протичаща бременност, концентрациите на лептин нарастват през трети триместър и се връщат до нивата преди бременността около момента на раждане (15, 32-34). Има данни, които показват че плацентата, в по-голяма степен от мастната тъкан, допринася за нарастване на лептиновата концентрация. Първо – нарастването на лептиновата концентрация предхожда физиологичното нарастване на индекса на телесна маса (ИТМ) (34) и второ – лептиновите нива

бързо намаляват след раждане (34). Човешката плацента експресира високи нива на информационна РНК и протеин на фона на изобилие на лептинови рецептори в плацентата, а също така в хориона и амниона (15, 37). Приблизително 95% от плацентарния лептин попада в циркулацията (36), където модулира енергийното изразходване и метаболизъм (37). Лептиновата иРНК допълнително се регулира от TNF- $\alpha$  и IL-6 (38). В допълнение, лептинът регулира плацентарното нарастване, трансфера на хранителни вещества, ангиогенезата и трофобластната инвазия (39-41). Едно от потенциалните действия на високите лептинови нива е увеличената мобилизация на майчините мастни запаси, увеличаване на трансплацентарния трансфер на липидни субстрати към фетуса (32, 37). Още повече, високите лептинови нива са свързани с ИР при здрави бременни жени (42).

Налице са противоречиви данни по отношение на лептиновите нива при бременни жени с ГЗД. Според някои автори те са завишени (22, 42, 43), непроменени (44) или намалени (45-46), сравнени с бременни жени с нормален глюкозен толеранс. Това противоречие може да бъде резултат от разликите във времето на вземане на кръвните проби (гестационна възраст) (22). Въпреки това е възприето да се смята че ГЗД е свързан със повишена плацентарна лептинова експресия (23, 47). Сравнението на плацентарната лептинова експресия при нормална и бременност с ГЗД показва увеличена лептинова синтеза и висока продукция на инфламаторни цитокини (TNF- $\alpha$  и IL-6) при втората (22). По този начин увеличената лептинова експресия при пациентки с ГЗД може да играе протективна роля чрез уравнивяване на инфламаторните цитокини, които характеризират ГЗД (23).

Бременностите, които са усложнени с ПЕ се асоциират с увеличена плацентарна лептинова синтеза (48-50) и увеличена майчина лептинова концентрация (24,51-59), пропорционална с тежестта на заболяването, дори преди неговото начало (60-62).

Хетерогенността на патологичните

Таблица 1. Нива на адипоцитокини при нормално протичаща бременност

Table 1. Adipocytokines levels in normal pregnancy

Триместър Trimester	Физиологичен процес Physiology	Нива на адипоцитокините Adipocytokines levels
Първи First	Бременност/Pregnancy ↓ Адаптация на майчиния метаболизъм/Adaptation of maternal metabolism ↓ Инсулинова чувствителност / Insulin sensitivity →  Нормална или ниска → → normal/ low	↑ лептин/leptin
		↑ резистин/resistin
		↔ адипонектин/adiponectin
		↑ или ↔ висфатин ↑ or ↔ visfatin
		Апелин ?/apelin ?
		↑ TNF- α
		↑ IL-6
Втори Second	Инсулинова Резистентност/ Insulin resistance	↑↑ лептин/leptin
		↑↑ резистин/resistin
		↓↓ адипонектин/adiponectin
		↑↑ или ↔ висфатин ↑↑ or ↔ visfatin
		Апелин ?/apelin ?
		↑↑ TNF- α
Трети Third	Инсулинова резистентност/ нарушен глюкозен толеранс  nsulin resistance/ impaired glucose toleranc	↑↑↑ лептин/leptin
		↑↑↑ резистин/resistin
		↓↓↓ адипонектин/adiponectin
		↑↑ или ↔ висфатин/ ↑↑ or ↔ visfatin
		Апелин ?/apelin ?
		↑↑↑ TNF- α
↑↑↑ IL-6		

**Таблица 2.** Нива на адипоцитокини при гестационен захарен диабет

**Table 2.** Adipocytokines levels in gestational diabetes

Гестационен захарен диабет Gestational diabetes	Плацентарна експресия Placental expression	Майчини нива Maternal levels
	↑ лептин (↑ TNF-α, IL-6) ↑ leptin (↑ TNF- α, IL-6)	↑, ⇔ или ↓ ↑, ⇔ or ↓
	↓ или ⇔ адипонектин ↓ or ⇔ adiponectin	↓ (↑ TNF-α, IL-6) ↓ (↑ TNF-α, IL-6)
	⇔ резистин ⇔ resistin	↑, ⇔ или ↓ ↑, ⇔ or ↓
	⇔ висфатин ⇔ visfatin	↑ или ↓ ↑ or ↓
	? апелин ? apelin	?
	↑ TNF-α	↑
	? IL-6	↑

състояния свързани с промени на плацентарния лептин определя и специфичността на регулаторните процеси. Инсулинът е главен стимул на лептиновия ген (63). Увеличените нива на лептиновата и РНК при ЗД ни подсказват ролята на инсулина като активатор на плацентарния ген (47,64).

### АДИПОНЕКТИН

Адипонектинът е адипозо-тъканно специфичен протеин, който се секретира във високи концентрации от мастната тъкан и плацентата и има противовъзпалително, антиатерогенно и инсулин-очувствяващо действие (65-66). За разлика от другите адипоцитокини, циркулиращите адипонектинови нива намаляват при инсулин резистентни състояния, каквито са ЗД2, затлъстяване и коронарни заболявания (67-68). Адипонектиновите рецептори

се експресират в големи количества в плацентата (16), докато адипонектиновата експресия от плацентата подлежи на обсъждане (16, 24-25). Установена е корелация между адипонектиновата и лептиновата плацентарна генна експресия, отразяваща се на действието на двата адипоцитокина в плацентарната тъкан (69).

При последни проучвания се установяват майчини адипонектинови нива обратно пропорционални на ИТМ70, докато други изследователски групи не успяват да докажат тази връзка (24, 71-72). При експериментални модели с хора и животни се намират намалени нива 73-74 или непроменени такива (26,71,75) при нормално протичаща бременност. Намалени адипонектинови нива могат да персистират с намаляването на инсулиновата чувствителност при нормална бременност (73-74) като липсата на промени в нивото на адипонектина

през цялата бременност може би играе независима протективна роля срещу прогресивно нарастващата ИР (26, 71, 75).

Не са установени разлики в освобождаването на адипонектин от човешката плацентата или майчината мастна тъкан при бременни жени с ГЗД или такива с нормално протичаща бременност (25). За разлика обаче, ниска адипонектинова генна експресия се наблюдава в плацентата на жени с ГЗД16 и клинични проучвания показват намалени нива на адипонектин при ГЗД, независимо от ИТМ или инсулиновата чувствителност (22,26,76-80). В допълнение, намалените майчини адипонектинови концентрации могат да увеличат риска от нарастване на плода при пациентки с ГЗД (81). На базата на тези данни някои автори обсъждат физиологичното значение на съпътстващите високи концентрации на TNF- $\alpha$  и IL-6 и ниските адипонектинови концентрации при ГЗД, тъй като се смята че TNF- $\alpha$  и IL-6 инхибират адипонектина (82). Установява се че нивото на адипонектина в ранна бременност предсказва ГЗД няколко месеца преди неговата клинична изява, независимо от ИТМ (76, 83-85). Тъй като се смята че ГЗД представлява предиабетно състояние, хипоадипонектинемията може да бъде предиктивен маркер за прогресията на заболяването към ЗД2 (5, 79).

### TNF- $\alpha$ и IL-6

Хроничният възпалителен процес в мастната тъкан също би могъл да допринесе за индуцираната през бременността ИР (82, 86). Моноцитите и макрофагите в мастната тъкан произвеждат инфламаторни цитокини като TNF- $\alpha$  и IL-6, които довеждат до ИР (87). В тази посока, увеличените им нива през бременността, главно в следствие на плацентарна продукция (17, 86) са свързани с бременност индуцираната ИР (42, 86, 89).

Последни проучвания показват, че майчините плазмени концентрации на TNF- $\alpha$  и IL-6 са увеличени при ГЗД22, 42, 84, 88 вероятно в следствие на оксидативен стрес и

инфламаторни промени индуцирани от хипергликемията.90 В това отношение хипотетично се смята че TNF- $\alpha$  упражнява инхибиторно действие върху инсулиновата секреция и регулираното от инсулин глюкозно усвояване при ГЗД, подгържайки по такъв начин хипергликемията.45 Смята се още че TNF- $\alpha$  е независим предиктор на ИР при ГЗД (86).

### РЕЗИСТИН

Резистинът е хормон, експресиран в големи количества в моноцитите и макрофагите и в по-малки количества в адипоцитите (91). Предполага се че участва в процеса на развитие на нарушен глюкозен толеранс (91-92). Резистиновите нива са право пропорционални на степента на затлъстяване (91,93-95), макар ролята му в патогенезата на ЗД2 не е напълно изяснена. Той индуцира ИР при експерименти с животни, но при хората ролята му не е напълно проучена (91, 95-97). При модели с мишки, приложението на резистин намалява намалява инсулин-медираното глюкозно усвояване и причинява чернодробна ИР.99 Въпреки това, много проучвания не успяват да установят корелации между плазмените резистинови нива и инсулиновата чувствителност при хора (95-96, 100)

Резистинът се експресира в плацентата (19), нивото му се променя значително през отделните триместри (19, 25-26, 101-102) и се предполага че участва в регулацията на майчиния енергиен метаболизъм през бременността. В допълнение, плацентарната резистинова генна експресия е по-изявена (19), докато освобождаването на резистин от човешката плацентата се стимулира от инсулина (25). Такива промени водят до прогресивно намаляване на инсулиновата чувствителност при бременни жени във втората половина на бременността, което може да доведе до развитието на постпрандиална хипергликемия, спомогайки за нарастване размерите на плода (19, 52). Въпреки това се предполага че майчиния ИТМ не корелира с плазмените

резистинови концентрации.

Не са установени разлики в освобождаването на инсулин от плацентата и майчината мастна тъкан при жени с нормално протичаща бременност и ГЗД (25). В това отношение, липса на промяна в нивата на резистина при жени с ГЗД се установява при хората<sup>83</sup>, <sup>103</sup> и животните,<sup>104</sup> предизвиквайки необходимостта от доказване на неговата роля при намаляването на инсулиновата чувствителност при бременни жени. Други автори доказват че увеличените (105) или намалените нива (106) на резистин подкрепят състоянието на ИР при ГЗД.<sup>26</sup>, <sup>105</sup> Ин витро проучвания върху човешка плацента установяват бифазно действие на инсулина спрямо освобождаването на резистин (25). При ниски концентрации, инсулинът значимо стимулира освобождаването на резистин, докато при високи се връща към базалните нива (25). Това бифазно действие на инсулина може да обясни установените ниски нива резистин при ГЗД от някои автори (106). Несъответствията в получените резултати от различните научни групи биха могли да бъдат също така в резултат от начина на провеждане на изследването, подбраната група и времето на подбор на тази група.

В заключение, би могло да се обсъжда ролята на резистина като посредник на ИР през бременността, докато като цяло ролята на адипоцитокините при ГЗД е противоречива. Налични са повече данни относно ролята му за намаляване на инсулиновата чувствителност при хората (96) и животните (104).

## ВИСФАТИН

Висфатинът е скоро открит адипоцитокин, който се експресира в по-големи количества в абдоминалната спрямо подкожната мастна тъкан. Смята се, че е отговорен в процеса на адипогенезата и упражнява инсулин – подкрепяща роля (107) Въпреки това има противоречия относно приноса на абдоминалната мастна тъкан за серум-

ните висфатинови нива и патофизиологичната роля на висфатина остава неизяснена (108-109). Някои групи предполагат че висфатина би могъл да регулира трансфера на глюкоза от майката към плода (112). Циркулиращият висфатин е увеличен при затлъстяване и ИР-свързани заблявания, като ЗД2 и МС (107, 110-111). Обратно, други проучвания не установяват връзка между циркулиращия висфатин, ИР, ИТМ и абдоминалната мастна тъкан.

Концентрацията на висфатин е сравнима между небременни жени и жени в трети триместър от бременността, доказвайки че плацентата може би не играе роля за нивата на циркулиращия висфатин<sup>114</sup> или значимо нараства с увеличаването на ИР.<sup>75</sup>, <sup>113</sup> По-ново проучване демонстрира седемкратно увеличаване на генната експресия на висфатин и протеин в мастната тъкан на оментума при бременни жени спрямо контролна група небременни, което подсказва че неговото действие е локално, паракринно, тоест действва повече като автокринно вещество, а не като хормон (112). Такака et al демонстрират че висфатина се освобождава от ЗТЗ L1 адипоцитите по нетипичен механизъм, който не изисква везикуларизация (115). Още повече, относителните нива на висфатинова иРНК в мастната тъкан нарастват значително в късния период на бременността по модел, подобен на лептиновата иРНК.<sup>116</sup> Има данни, показващи че висфатина и лептина противодействат на ИР,<sup>107</sup> което може да обясни тяхното прогресивно увеличаване през бременността при ГЗД (116). Концентрацията на висфатина в първия триместър на бременността предсказва инсулиновата чувствителност през втория триместър (75). Тази асоциация изчезва с напредване на бременността, тъй като секрецията му се увеличава най-вече за сметка на плацентата, а не на мастната тъкан (75)

Въпреки че някои автори установяват ниски нива на висфатин при ГЗД,<sup>(113, 117-119)</sup> а други демонстрират нарастването

му с увеличаване на нарушението в глюкозния толеранс през третия триместър на бременността (120-122) се предполага че разликите идват от различния дизайн на проведените проучвания. За съжаление броят на участниците, гестационната възраст при включване, ИТМ, специфичността на използваните китове са различни при различните групи. ГЗД е временно състояние на ИР и увеличените нива на висфатин могат да противодействат на високите глюкоза и инсулин (121). Увеличените майчини нива на висфатин при ГЗД могат да доведат до обратна регулация и да повлияят в негативна посока действието му в прицелните му органи, дисрегулация на биосинтезата или отговора към хипергликемията (121). От друга страна, TNF- $\alpha$  също води до увеличаване на висфатиновата експресия в човешките плацентарни клетки. Хроничното възпаление, включващо увеличени концентрации на TNF- $\alpha$ , се установява при пациентки с ГЗД (88). По този начин плацентата би могла да бъде източник на по-високи концентрации от висфатин.

## АПЕЛИН

Апелинът е по-нов биоактивен пептид (123). Има широко разпространена експресия в мастната тъкан.<sup>124</sup> Той е необходим за нормалното съдово развитие и има роля в нормалната и патологичната ангиогенеза (125). В допълнение, редица кардиоваскуларни ефекти на апелина са установени<sup>126</sup>; венозно приложение на апелин при мишки води до намаляване на кръвното налягане по ендотелиум зависима вазодилатация, стимулирайки освобождаването на азотен оксид (127). Апелинът се секретира в големи количества от мастната тъкан (128). Инсулинът и TNF- $\alpha$  осъществяват директен контрол върху апелиновата генна експресия в адипоцитите (129). В това отношение, апелинът е с променена концентрация в случаите на затлъстяване и хиперинсулинемия (128). Тъй като той има

роля в ангиогенезата се смята, че би могло да стимулира и нарастването на кръвоносните съдове, водещи до нарастване на растежа на мастната тъкан (130). Свърхпродукцията на апелин при затлъстяване се смята за адаптивен механизъм, който да попречи развитието на свързаните със затлъстяването нарушения като умереното хронично възпаление, хипертонията и кардиоваскуларната дисфункция (131). Настоящият фокус на проучвания пада върху потенциалната връзка на апелина със затлъстяване асоциираната ИР (132).

Проучвания върху ембриони установяват, че апелинът е ангиогенен фактор, необходим за нормалното образуване на кръвоносните съдове ендотелната клетъчна пролиферация.<sup>133</sup> Наличието му е установено също и в човешката плацентарна тъкан, показващо че той също има роля и през бременността (21). Последни проучвания установяват увеличаване апелиновата иРНК експресия в мастната тъкан само в начална бременност, обсъждайки че апелиновата експресия не е асоциирана с хиперинсулинемията при затлъстяване.<sup>128</sup> Причината за нарастването на апелиновата експресия в мастната тъкан в начална бременност не е изяснена, но би могла да бъде свързана с нарастването на мастната тъкан (116).

Много малко проучвания досега са заложили като цел да установят експресията и функцията на апелина през бременността. Неоспоримо е обаче неговото влияние върху ангиогенезата (125-126,130) и глюкозната хомеостаза (128, 131-132) и затова е важно бъдещи проучвания да установят неговата физиологична роля при нормално протичаща бременност и усложнена такава. Няма данни за нивата на апелин при пациентки с ГЗД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, майчините нива на лептин, резистин, TNF- $\alpha$  и IL-6 (хормони, които индуцират ИР) са повишени, докато нивата на адипонектин и висфатин (инсулинови чувствители) са непроменени или понижени при нормално протичаща бременност. Този модел на промени на адипоцитокините се свързва с повишаване на ИР и вероятно е отговорен за физиологичната ИР при бременните жени. При усложнения на бременността адипоцитокините се регулират по различен механизъм. В патогенезата на ГЗД определено отношение имат лептина, адипонектина, TNF- $\alpha$ , IL-6, докато ролята на висфатина, резистина и апелина е противоречива и все още неизяснена. Допълнителни проучвания са необходими за изясняване на тяхното действие при нормална и усложнена бременност, в частност за определяне на риска от бъдещо развитие на ИР. Имайки в предвид покачващата се честота на ЗД2, затлъстяването и метаболитния синдром, допълнително уточняване на ролята на мастната тъкан по отношение патогенезата на ИР асоциираните заболявания през бременността, лесно дефинирана високо рискова група, ще бъде от полза за развитието на превантивни стратегии и терапевтични подходи.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Орбецова М., Захариева С., Атанасова И., Милчева Б., Шигарминова Р., Асланова Н. Адипонектин и неговите взаимодействия с определени клинични, хормонални и метаболитни характеристики при жени с андрогенно затлъстяване. 2007 *Ендокринология*, 12 (1), pp. 4-17.
2. Орбецова М., Атанасова И., Милчева Б., Шигарминова Р., Асланова Н., Захариева С. Хормони на мастната тъкан при жени с различни морфологични типове на затлъстяване 2004 *Ендокринология*, 9 (4), pp. 214-223.
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(6 pt 1):1667-1672.
4. Clark CM Jr, Qui C, Amerman B, et al. Gestational diabetes: Should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care*. 1997;20(5):867-871.
5. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-2398.
6. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(10):1049-1059.
7. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003; 133(suppl 2): 1674S-1683S.
8. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*. 2004;175(2):189-202.
9. Berends AL, de Groot CJ, Sijbrands EJ, et al. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2008;51(4):1034-1041.
10. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2000;96(6):950-955.
11. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-1594.
12. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med*. 2004; 19(6):307-319.

13. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):341-347.
14. Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(1):156-165.
15. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia.* 2003;46(12): 1594-1603.
16. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):355-365.
17. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997;3(9):1029-1033.
18. Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* 2006;49(6):1292-1302.
19. Chen HL, Yang YP, Hu XL, Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *Am J Pathol.* 1991; 139(2):327-335.
20. Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, et al. Production of interleukin-6 by normal human trophoblast. *Placenta.* 1990;11(3):205-213.
21. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3): 1394-1397.
22. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colonyenhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1051-1058.
23. Cobellis L, De Falco M, Mastrogiacomo A, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia complicated placentas. *Histol and Histopathol.* 2007; 22(1):1-8.
24. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(10):4137-4143.
25. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6(8):763-769.
26. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290(2):E326-E333.
27. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005;186(3):457-465.
28. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):447-453.
29. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, et al. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Neonatology.* 2008;93(3):153-157.
30. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics.* 2007;119(6):E1314-E1318.
31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505):425-432.
32. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(3):293-311.
33. Sennello JA, Fayad R, Morris AM, et al. Regulation of T cell-mediated hepatic inflammation by adiponectin and leptin. *Endocrinology.* 2005;146(5):2157-2164.
34. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77(3):278-283.
35. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):585-589.
36. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(5):1010-1015.
37. Henson M, Swan K, O'Neil JS. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):1020-1028.
38. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4298-4301.
39. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(6):1537-1545.
40. Nuamah MA, Yura S, Sagawa N, et al. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocr J.* 2004; 51(2):177-187.

41. Sagawa N, Yura S, Itoh H, et al. Possible role of placental leptin in pregnancy: a review. **Endocrine**. 2002; 19(1):65-71.

42. Schulz LC, Widmaier EP. The effect of leptin on mouse trophoblast cell invasion. *Biol Reprod*. 2004; 71(6):1963-1967.

43. Schulz LC, Townsend K, Kunz TH, Widmaier EP. Inhibition of trophoblast invasiveness in vitro by immunoneutralization of leptin in the bat, *Myotis lucifugus* (Chiroptera). *Gen Comp Endocrinology*. 2007; 150(1):59-65

44. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, et al. The pathophysiological influence of leptin and tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlations with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(6):453-460.

45. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):164-172.

46. Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1539-1544.

47. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(2):131-138.

48. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Scherthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. **Diabet Med**. 1999; 16(8):656-662.

49. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998;47(5):847-850.

50. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3225-3229.

Пълният списък на авторите от литературната справка е на разположение при водещия автор на обзора.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Бояджиева  
Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология  
ул. Здраве №2, 1431 София  
e-mail: mariq\_b@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Mariya Boyadzhieva  
Clinical Center of Endocrinology  
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria  
e-mail: mariq\_b@yahoo.com

## Първични нарушения във фосфатния метаболизъм

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет – София, България

## Primary Disorders of Phosphate Metabolism

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinical Centre of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria

### Резюме

Фосфатният баланс зависи от гастроинтестиналната абсорбция и бъбречната екскреция. Няколко хормонални и метаболитни нарушения могат да модулират фосфатната реабсорбция в бъбрека. Сред тях са PTH, PTHrP, calcitonin, глюкокортикоиди и натоварването с фосфат, които инхибират бъбречната фосфатна реабсорбция. Обратното IGF-1, инсулин, тиреоидни хормони, 1,25(OH)<sub>2</sub>D и загубата на фосфат стимулират бъбречната фосфатна реабсорбция. Съвременните изследвания на нарушенията в бъбречния фосфатен процес откриват и важната роля на FGF23 (нов член на fibroblast growth factor family) в поддържането на фосфатната хомеостаза. Това е хормон с прицелно място бъбречната клетка на проксималните бъбречни

### Abstract

The phosphate balance depends primarily upon gastrointestinal absorption and renal excretion. Several hormones and metabolic perturbations are able to modulate phosphate reabsorption by the kidney. Among these PTH, PTHrP, calcitonin, glucocorticoids and phosphate loading inhibit renal phosphate reabsorption. In contrast, IGF-1, insulin, thyroid hormone, 1,25(OH)<sub>2</sub>D and phosphate deprivation stimulate renal phosphate reabsorption. More recently the study of disorders of renal phosphate wasting has revealed the important functions of FGF23 (a novel member of the fibroblast growth factor family) with respect to renal Pi homeostasis. The common target for this hormonal regulation is the renal proximal tubular cell. The kidney is the primary regulatory site for phosphate homeostasis. Aberrant phosphate metabolism

каналчета. Бъбрекът е първото регулаторно място за фосфатната хомеостаза и отклонения във фосфатния метаболизъм най-често са резултат именно на нарушения в бъбречното фосфатно транспортиране и загуба на фосфор. Това води до хипофосфатемия с клинични прояви на остеомаляция и рахит. Серумното ниво на калция остава нормално, нивото на PTH може да бъде нормално до умерено повишено при нелекуваните болни, но след лечение с фосфатни соли може да се развие вторичен хиперпаратиреоидизъм. Преди лечението серумното ниво на 25(OH)D е нормално, а това на 1,25(OH)2D е в ниско-нормални граници.

X-свързан хипофосфатемичен рахит/остеомаляция (XLH – X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia) е най-честото „витамин D резистентно“ заболяване у човека, при което е установена е **мутация в регулиращия ген** за фосфата, хомоложен на ендопептидазите, локализиран върху X-хромозомата (PHEX – phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome). В резултат на мутацията в този ген се повишава продукцията на FGF23 и нараства фосфатната загуба. Имунохистохимичните изследвания показват, че PHEX е най-богато представен на клетъчната повърхност на остеоцита.

Автомомно доминантен хипофосфатемичен рахит (ADHR – Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets) е резултат на **мутации в FGF23**, с което се разрушава протеазното разпознаващо място и това пречи на FGF23 да бъде разрушен. Така намалява клирънсът му и в резултат на това се повишава нивото му в циркулацията. С това нараства фосфатната загуба.

FGF23 е идентифициран най-напред като продукт на тумор-индуцирана остеомаляция (TIO – Tumor-Induced Osteomalacia). FGF23 е директният регулатор на фосфатната хомеостаза на бъбречно ниво и down-regulating метаболизма на витамин D до неговата активна форма. Така в организма има два големи регулатора на фосфатната хо-

results most commonly from altered renal Pi handling. The vast majority of the primary diseases are phosphate losing disorders in which renal Pi wasting and hypophosphatemia predominate and osteomalacia and rickets are characteristic presenting symptoms. The serum calcium concentration in affected subjects is normal. Circulating PTH levels may be normal to modestly elevated in untreated patients, but treatment with phosphate salts may aggravate this tendency such that persistent secondary hyperparathyroidism may occur. Prior to the initiation of therapy, serum 25(OH)D levels are normal, and serum 1,25(OH)2D levels are in the low normal range.

*X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia (XLH)* is the most common „vitamin D resistant“ disease in man. Analysis of data identified PHEX (for phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome) as the gene mutated in XLH. The mean circulating FGF23 (a hypophosphatemic factor) concentrations are greater in XLH patients than in control samples. Immunohistochemistry studies suggest that PHEX is most abundant on the cell surface of the osteocyte.

*Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets (ADHR)* is a result of specific mutations in FGF23 which disrupt a protease recognition site, and the resultant mutant molecule is thereby protected from proteolysis, and resultant elevated circulating levels of FGF23 are the likely cause of the renal Pi wasting.

The study of some tumors associated with rickets and/or osteomalacia led to the identification and isolation of FGF23 – product of *Tumor-Induced Osteomalacia (TIO)*. The FGF23 is a direct regulator of phosphate homeostasis at the renal level, and also has the effect of down-regulating metabolism of vitamin D to its active form.

There are two major phosphate regulating hormones in the body – firstly PTH (primarily responsive to serum Calcium levels), which also serves to increase Ca levels via an increase in circulating 1,25(OH)2D, and secondly, FGF23 (primarily responsive to phosphate), which counters PTH's calcemic effect by reducing 1,25(OH)2D levels.

---

меостаза – PTH (първично отговорен за серумното ниво на калций), който повишава калция чрез повишение на циркулиращия 1,25(OH)2D и второ FGF23 (първично отговорен за фосфата), който противодейства на калциемичния ефект на PTH с намаляване в нивото на 1,25(OH)2D.

Лечение с фармакологични дози vitamin D в комбинация с фосфатно заместване за противопоставяне на хиперпаратиреоидизма развиващ се в тази среда.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** FGF23, хипофосфатемия, рахит/остеомалация, хигрохипатит

---

Фосфорът играе важна роля в растежа, развитието, костното формиране, киселинно-алкалното равновесие и клетъчния метаболизъм. Неорганичният фосфор съществува като структурен йон, фосфат (PO<sub>4</sub>), който е компонент на hydroxyapatite, минералната база на скелета. Неговите химически качества позволяват да бъде използван и като биологично енергийно *depo adenosine triphosphate*. Фосфорът повлиява и различни ензимни реакции (*glycolysis*), белтъчни функции (чрез регулация в синтеза на 2,3-diphosphoglycerate контролира възможността на хемоглобина да носи O<sub>2</sub> молекула). Накрая фосфорът е важен и в реализирането на сигнализацията чрез фосфорилирането и дефосфорилирането на структурни протеини, които играят ролята на активиращ сигнал. Така фосфорът се явява една от най-важните компоненти на всички тъкани и нарушенията в неговата хомеостаза могат да засегнат почти всички органи. В тялото най-много фосфор има в костта (600-700 g), а останалото е основно разпределено в сухите тъкани (100-200 g). В плазмата при възрастни има 11-12 mg/dl фосфор (в органично и неорганично състояние). Неорганичният фосфор (Pi) главно съществува като фосфат (PO<sub>4</sub>) и това е обичайно измерената фракция, на-

*Treatment* – pharmacologic amounts of vitamin D were used in combination with phosphate supplements to counter the exacerbation of hyperparathyroidism observed in this setting.

---

**KEY WORDS:** FGF23, hypophosphatemia, rickets/osteomalacia

---

мерена в плазмата в концентрация средно 4 mg/dl при възрастни. Плазменното ниво на Pi при деца е по-високо – 8 mg/dl и постепенно намалява през юношеството до нивата при възрастни. Органичният фосфор е компонента във phospholipids, не се определя рутинно и включва приблизително 2/3 от общия плазмен фосфор. Терминът „плазмен фосфор“ се ползва за оценка на плазмената концентрация на неорганичния фосфор (Pi), а тъй като плазменият Pi е почти целият под формата на PO<sub>4</sub> ion, термините фосфор и фосфат са често взаимозаменяеми при употребата си в клиничната лаборатория. Фосфатният баланс се поддържа от гастроинтестиналната абсорбция и бъбречната екскреция. Различни хормони повлияват тези процеси, което се отразява и в други метаболитни пътища, сензорни системи, messenger и механизми, които са в основата на регулацията на Pi-баланса и не са напълно известни.

### **Гастроинтестинална абсорбция на фосфор**

Тънките черва са основното място за Pi-абсорбция като транспорта е най-голям в jejunum и ileum, а най-малък в дванадесетопръстника. При възрастни нетната Pi-абсорбция е линейна функция на приетия с

храната  $P_i$ . При хранителен прием в границите от 4 до 30 mg/kg/дневно нетната  $P_i$ -абсорбция е в границите 60 до 65% от приема. Чревната абсорбция на  $P_i$  се реализира по два пътя – клетъчно медициран активен транспорт и чрез дифузия, основно чрез парацелуларен път. Няколко vitamin D отговарящи  $Na^+$ -зависими фосфатни ко-транспортъори са идентифицирани в чревните гранични мембрани, които имат висок афинитет за свързване на  $P_i$  (2-7). Енергията за тези електрохимични процеси се черпи от натриевия градиент, който се поддържа от  $Na$ - $K$ -ATPase. Фосфатът инкорпориран в чревните клетки по този механизъм се пренася от апикалната мембрана до базолатералната мембрана през микротубули. Излизането на  $P_i$  от ентероцита през базолатералната мембрана в циркулацията е под електрически и концентрационен градиент. Въпреки че активните транспортни системи са подчинени на 25(OH)D и 1,25(OH)2D, тези хормони играят относително малка роля в нормалната  $P_i$ -хомеостаза (1, 8). При дефицит на vitamin D абсорбцията на фосфор от храната намалява само с 15%.

### Бъбречна екскреция на фосфор

Бъбрекът е непосредствено отговорен за промените в серумното ниво на фосфора. Балансът между размерът на гломерулната филтрация и тубулната реабсорбция определят нетния бъбречен транспорт на  $P_i$ . Концентрацията на  $P_i$  в ултрафилтратата на гломерулите е около 90% от тази в плазмата, като не всичкият плазмен  $P_i$  подлежи на ултрафилтрация (9, 10). Нивото на серумния  $P_i$  се определя от размера на гломерулната филтрация (GFR). Промени в нея могат да повлияят  $P_i$  хомеостаза, ако не се компенсират от тубулната реабсорбция. Основното място за фосфатната реабсорбция е проксималния тубул на бъбрека, където се осъществява около 60-70% от реабсорбцията. Тук транспорта е хетерогенен, с най-голяма активност в сегмента S1. Има данни, че реабсорбция на  $P_i$  има и в дисталния тубул на бъб-

река. Липсват убедителни данни за тубулна секреция на  $P_i$  у човека (11).

### Механизъм на фосфатен транспорт

Размерът на транспортирания  $P_i$  зависи от размера на  $Na^+$  градиент поддържан на ниво апикална мембрана, което зависи от  $Na^+$ /ATPase или натриевата помпа на базолатералната мембрана. Транспортът на фосфат през базолатералната мембрана е пасивен процес ръководен от електрически градиент поддържан вторично от анионния обменен механизъм. Базолатералният транспорт на  $P_i$  има две функции:

1) пълноценна трансцелуларна реабсорбция на  $P_i$  когато апикалното навлизане на  $P_i$  надвишава клетъчните нужди от  $P_i$ .

2) гарантиран  $P_i$ -influx на базолатералната мембрана, ако навлизането на  $P_i$  апикално е недостатъчно за клетъчните нужди (13). Регулацията на транспорта на  $P_i$  на базолатералната мембрана не е добре известна. Навлизането на  $P_i$  през епитела се реализира от три класа  $Na$ - $P_i$  ко-транспортъори – тип I, тип II и тип III. Тези три фамилии не са хомоложни в първичното си аминокиселинно подреждане и имат различия в субстратния афинитет, рН-зависимост и тъканна експресия. Смята се, че тип II  $Na$ - $P_i$  ко-транспортъорът играе ключова роля в транспорта през апикалната мембрана. Нарушената бъбречна тубулна реабсорбция на  $P_i$  се свързва с функционална мутация на тип II  $Na$ - $P_i$  ко-транспортъора, което доказва важната роля на този транспортъор в поддържането на нормалната  $P_i$  хомеостаза (14, 15). Няколко хормонални и метаболитни нарушения могат да модулират фосфатната реабсорбция в бъбрека. Сред тях са PTH, PTHrP, calcitonin (12), глюкокортикоиди и натоварването с фосфат, което инхибира бъбречното фосфатна реабсорбция. Обратното IGF-1, инсулин, тиреоидни хормони, 1,25(OH)2D и загубата на фосфат стимулират бъбречната фосфатна реабсорбция. Съвременните изследвания на нарушенията в бъбречния фосфатен процес откриват и важна роля на FGF23, нов член на fibroblast

growth factor family в поддържането на P<sub>i</sub> хомеостаза. Прицелното място за тази хормонална регулация е бъбречната клетка в проксималните каналчета. PTH след взаимодействие с неговия рецептор предизвиква бърза и необратима ендоцитоза на P<sub>i</sub>-транспортър в лизозомния компартимент, където следва протеолитична деградация на транспортърите. P<sub>i</sub> хомеостазата на бъбречно ниво не може да бъде обеснявана само с действието на PTH.

Дори при отстраняване на паратиреоидните жлези бъбречният P транспорт се регулира от съдържанието на P в храната, което означава, че друг медира този процес. Въпреки че PTH е най-добре изучен като физиологичен регулатор на бъбречната P<sub>i</sub> екскреция, понастоящем се описват действията именно на FGF23 (нов член на fibroblast growth factor family). Оказва се, че този хормон играе важна роля в регулацията на P<sub>i</sub> хомеостазата (17-21). Изследванията показват, че балансът между уринната екскреция и диетичния прием на P<sub>i</sub> се поддържа не само при здрави хора, но и при болни с хипер и хипопаратиреоидизъм. Бъбречните тубули имат способността да ажустират размера на P<sub>i</sub> реабсорбция според диетичния прием на P<sub>i</sub>. Така реабсорбцията на P<sub>i</sub> се увеличава при условия на поголеми нужди като бърз растеж, бременост, лактация и диетично ограничение. При бавен растеж, хронична бъбречна недостатъчност или диетичен ексцес бъбречната реабсорбция на P<sub>i</sub> намалява. Тези промени в отговор на хронични промени в наличността на P<sub>i</sub> се съпровождат и от паралелни промени в Na-фосфатна ко-транспортна активност (22-25).

### **Клинични нарушения на фосфатния метаболизъм**

Различни генетични заболявания и нарушения засягат фосфатната хомеостаза. Бъбрекът е първото регулаторно място за фосфатната хомеостаза и отклонения във фосфатния метаболизъм най-често са резултат именно на нарушения в

бъбречното P<sub>i</sub> транспортиране. Основната част от първичните заболявания са нарушения с фосфатна загуба, което води до хипофосфатемия с основни клинични прояви остеомаляция и рахит. Те са свързани с нарушения в калцификацията при дефект в костната минерализация при възрастни или нарушения в минерализацията на костта и хрущяла при младите (26). Абнормната минерализация при хипофосфатемичните нарушения се дължи главно на фосфопения в калцифициращите се места, а в някои случаи на паракринни инхибиторни фактори, които акумулират неминерализиран остеоид (специфичното за диагностиката остеомаляция).

### **X-свързан хипофосфатемичен рахит/остеомаляция (XLH)**

X-свързан хипофосфатемичен рахит/остеомаляция (XLH – X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia) е най-честото „витамин D резистентно“ заболяване у човека. При този синдром има хипофосфатемия. Допълнителната характеристика на заболяването включва забавен растеж, остеомаляция и рахит при растящи деца. Клиничното представяне на заболяването е много вариабилно – от умерени отклонения до тежко костно заболяване. Спорен е ефектът на генетичния дефект, въпреки че повечето са съгласни, че фенотипните различия между мъже (с мутирал ген само върху тяхната X-хромозома) и жени (които са хетерозиготи за дефектния X-свързан ген) не са значителни. Заболяването може да бъде установено скоро след раждането, но може и да не бъде установено до 12<sup>мес</sup> и дори по-късно (27). Клиничната характеристика на XLH включва нисък ръст и деформации главно на голните крайници (таблица 1).

**Таблица 1.** Характеристика на биохимичните показатели при заболявания свързани с нарушения във фосфатния метаболизъм

**Table 1.** Biochemical features of some diseases related with disorders in phosphate metabolism

	Калциев метаболизъм Calcium metabolism			Фосфатен метаболизъм Phosphate metabolism				Метаболизъм на vitamin D Vitamin D metabolism
	Серумен Ca Serum calcium	Уринен Ca Urine Ca	Серумен PTH Serum PTH	Гастро- интестинална Ca абсорбция GI Ca absorption	Серумен Pi Serum Pi	TmP/ GFR	Гастро- интестинална Pi абсорбция GI Pi absorption	Серумен 25(OH)D Serum 25(OH)D
XLH	N	↓	N, ↑	↓	↓	↓	↓	N (↓)
ADHR	N	↓	N	↓	↓	↓	↓	N (↓)
ARHR	N	↓	N	?	↓	↓	?	N (↓)
TIO	N	↓	N	↓	↓	↓	↓	N ↓
XLRH	N	↑	N, ↓	↓	↓	↓	↓	N ↓
HHRH	N	↓	N, ↓	↓	↓	↓	↓	N (↓)

XLH, X-linked hypophosphatemia; ADHR, Autosomal dominant hypophosphatemic rickets; ARHR, Autosomal recessive hypophosphatemic rickets; TIO, Tumor-induced osteomalacia; XLRH, X-linked recessive hypophosphatemia (Dent's Disease); HHRH, Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria.

**N-норма; ↓-намаление; ↑-повишение, (↓)-относително намаление в серумната концентрация на фосфора; ?-неизвестно.**

### Биохимични промени

Основното биохимично отклонение при XLH е хипофосфатемията, поради повишената уринна фосфатна екскреция. При повечето болни е налице и умерена гастроинтестинална фосфатна малабсорбция. Обратното серумното ниво на калция е нормално, въпреки гастроинтестиналната малабсорбция на калций. В резултат на този дефект калция в урината чес-

то е намален. Нивото на PTH може да бъде нормално до умерено повишено при нелекуваните болни, но при лечението с фосфатни соли може да се утежни тази тенденция така че да се развие вторичен хиперпаратиреоидизъм. Преди лечението серумното ниво на 25(OH)D е нормално, а това на 1,25(OH)2D е в ниско-нормални граници (28,29). Този парадокс подсказва наличието на допълнителна регулаторна система за синтез на тези метаболити.

## Генетика

Winters et al (30) и Burnett et al (31) откриват хипофосфатемията като маркер за XLH свързано с X-linked доминантно нарушение. Анализът на данните от 13 родословия идентифицира PHEX (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome) – регулиращ ген за фосфата хомоложен на ендонептидазите локализиран върху X-хромозомата. Този ген е мутирал при XLH (32,36,37-39). PHEX е локализиран върху хромозома Хр22.1, кодираща 749-аминокиселини с три области:

- 1) малка аминотерминална вътреклетъчна опашка;
- 2) единична, къса трансмембранна област;
- 3) голяма карбокситерминална екстрацелуларна област, съдържаща десет цистеинови остатъци и HEXXH pentapeptide характерен за много Zn-metalloproteases. PHEX е хомоложен на M13 фамилия на мембрано-свързаните metalloproteases или неутралните ендонептидази. PHEX е главно експресиран в костите (остеобласти/остеоцити) и зъбите (одонтобласти). Имунохистохимичните изследвания показват, че PHEX е най-богато представен на клетъчната повърхност на остеоцита (33-35).

## Патофизиология

Първичната грешка при XLH е нарушение на  $P_i$  реабсорбция в бъбречните проксимални тубули. В резултат на мутацията намалява количеството на NPT2a mRNA и имунореактивния протеин в клетките от проксималните тубули (43, 44). Идентификацията на хипофосфатемичния фактор, FGF23, изолиран от тумори причиняващи хипофосфатемичен синдром (тумор-индуцирана остеомаляция), направи възможно именно той да бъде посочен като фактор причиняващ хипофосфатемия при XLH. Нивото на FGF23 е повишено при болните с XLH в сравнение с контроли. PHEX (член на M13-фамилията на zinc-зависимите  $\text{tun II}$

повърхностно-клетъчни мембранни metalloproteases) има отношение към фосфатуричния хормон FGF23. Не е ясно дали FGF23 е субстрат за PHEX и не е ясна ролята на PHEX тук. Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets (ADHR) е резултат на мутация в FGF23, което води до загуба на функцията на протеина. Тези мутации разрушават протеазното разпознаващо място и това пречи на FGF23 да бъде разрушен. Така намалява клирънса му и в резултат на това се повишава нивото му в циркулацията. С това нараства  $P_i$  загуба. FGF23 е идентифициран като продукт на Tumor-Induced Osteomalacia (TIO)(46). Всички тези изследвания показват, че FGF23 е директният регулатор на  $P_i$  хомеостаза на бъбречно ниво и down-regulating метаболизма на vitamin D до неговата активна форма. Така в организма има два големи регулатори на  $P_i$  хомеостаза – PTH (първично отговорен за серумното ниво на калций), който повишава калция чрез повишение на циркулацията  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и второ FGF23 (първично отговорен за  $P_i$ ), който противодейства на калциемичния ефект на PTH с намаление в нивото на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Klotho протеина служи като есенциален ко-фактор в рецепторната активация на FGF receptor (FGFR1) когато FGF23 служи като активираща лиганда (20, 48-52). Необходимо е в бъдеще тази регулаторна система да бъде изучена. Потенциалната централна роля на остеоцита в този процес подлежи на изучаване. Една възможна интерпретация в момента е, че мрежата от остеоцити в скелета може би е централния сензор за скелетните минерални нужди. Координацията на специфичните матриксни протеини играе важна роля в локалната регулация на фосфатното снабдяване и минерализация. При генетично нарушение в този път се получават дълбоки системни отклонения (40-42).

## Лечение

Прилагат се фармакологични дози vitamin D като основно лечение при XLH. След ус-

тановяването, че фосфатното изчерпване стои в основата на нарушената скелетна минерализация, се сложи началото на нова терапевтична стратегия с използването на орална фосфатна субституция за компенсация на бъбречната фосфатна загуба и така се повишава наличния  $P_i$  за минерализация на скелета. Фармакологични количества vitamin D се ползват в комбинация с фосфатно заместване за противопоставяне на хиперпаратиреоидизма наблюдаван в тази среда. Тази комбинирана терапия се явява по-успешна, отколкото самостоятелното приложение само на vitamin D или само на фосфат. Въпреки че това комбинирано лечение е станало конвенционално за XLH, пълно излекуване на скелетните лезии обикновено не настъпва и късните компликации на заболяването персистират. В бъдеще може би лечението на XLH с неутрализиращи антитела към FGF23 ще увеличи възможността за инхибиция на този медиатор на заболяването и резултатите ще бъдат по-добри.

### **Автозомно доминантен хипофосфатемичен рахит (ADHR)**

Няколко проучвания документират автозомно-доминантния характер на унаследяване на хипофосфатемично нарушение подобно на XLH (52, 54). Фенотипът на това нарушение включва хипофосфатемия поради бъбречната му загуба, деформации на долните крайници и рахит/остеомалация. Засегнатите лица имат нормално серумно ниво на  $25(OH)D$  и  $1,25(OH)2D$  несъответно на наличната хипофосфатемия – всички характеристики на XLH (Таблица 1). Нивото на PTH е нормално. При болни с ADHR е установена специфична мутация в FGF23 в поредицата на 176-179 аминокиселинен остатък (45). Тази мутация разрушава разпознаващото място за RXXR furin protease и получената мутантна молекула е протектирана от протеолиза. С това нараства циркулиращото ниво на FGF23 и се повишава бъбречната загуба на  $P_i$ .

### **Автозомно рецесивен хипофосфатемичен рахит (ARHR)**

Описани са две фамилии наследен по автозомно-рецесивен начин рахит с фосфатна загуба (47, 55). Тези болни имат рахитични деформации характерни за XLH и ADHR. Биохимичната характеристика е същата – хипофосфатемия, ексцесивна бъбречна загуба на  $P_i$  и отклоняващ се от нормалното метаболизъм на vitamin D (нормално ниво на циркулиращите  $25(OH)D$  и  $1,25(OH)2D$ , въпреки наличната хипофосфатемия), което се наблюдава при XLH и ADHR. В контраст с болните с XLH, рентгеновите снимки на болните с ARHR установяват склеротични промени в телата на прешлените. При засегнатите индивиди е налице повишено ниво на FGF23.

### **Тумор-индуцирана остеомалация (ТЮ)**

Рахит и/или остеомалация се наблюдават при различни типове тумори (56,57). В повечето случаи метаболитните нарушения изчезват с отстраняването на тумора, което показва пряката връзка с него. Засегнатите болни имат мускулна и костна болка, мускулна слабост, рахит/остеомалация и повтарящи се фрактури на дългите кости. Биохимията включва хипофосфатемия като резултат на бъбречната фосфатна загуба и нормални серумни нива на калций и  $25(OH)D$ . Серумното ниво на  $1,25(OH)2D$  често е ниско или неадекватно нормално за наличната хипофосфатемия. При ТЮ се изолира FGF23 (16) и FGF23 е посочен като основен причинител на ТЮ. Основното лечение при ТЮ е отстраняване на тумора. Прилага се само  $1,25(OH)2D$  или в комбинация с фосфатна суплементация. Дозите на calcitriol са в границите 1,5-3,0  $\mu\text{g}$ /дневно, а на фосфора – 2-4  $\text{g}$ /дневно.

## БОЛЕСТ НА DENT (X-LINKED RECESSIVE HYPOPHOSPHATEMIA - XLRH)

Първото описание на X-linked рецесивен хипофосфатемичен рахит е на фамилия, в която мъжете имат рахит или остеомаляция, хипофосфатемия и намалена бъбречна фосфатна реабсорбция. Обратното на болен с XLRH, засегнатите индивиди имат хиперкалциурия, повишено серумно ниво на 1,25(OH) 2D (58). Жените носители във фамилията не са хипофосфатемични и липсват каквито и да била биохимични отклонения освен хиперкалциурия. Идентифицирана е мутацията в гена на волтажния канал за хлор (voltage-gated chloride-channel).

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Lee DBN, Walling MW, Brautbar N. Intestinal phosphate absorption: Influence of vitamin D and non-vitamin D factors. *Am J Physiol* 250:G369-G373, 1986
2. Cross HS, Debiec H, Peterlik MI. Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab* 16:115-124, 1990.
3. Debiec H, Lorenc R. Identification of Na<sup>+</sup>-Pi-binding protein in kidney and intestinal brush border membranes. *Biochem J* 225:185-191, 1988.
4. Katai K, Miyamoto K, Kishida S, Segawa H, Nii T, Tankaka H, Tani Y, Arai H, Tatsumi S, Morita K, Taketani Y, Takeda E. Regulation of intestinal Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transporters by a low phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Biochem J* 3:705-712, 1999.
5. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14564-14569, 1998.
6. Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Cloning and characterization of a type III Na-dependent phosphate cotransporter from mouse intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 279: C1135-1143, 2000.
7. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type II sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *Am J Physiol Cell Physiol* 282:C487-C493, 2002.
8. Rizzoli R, Fleisch H, Bonjour J-P. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on intestinal phosphate absorption in rats with a normal vitamin D supply. *J Clin Invest* 60:639-647, 1977.
9. Mizgala CL, Quamme GA. Renal handling of phosphate. *Physiol Rev* 65:431-466, 1985.
10. Harris CA, Sutton RA, Dirks JH. Effects of hypercalcemia on tubular calcium and phosphate ultrafilterability and tubular reabsorption in the rat. *Am J Physiol* 233:F201-206, 1977.
11. Knox FG, Haramati A. Renal regulation of phosphate excretion. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York, Raven, 1981, 1381.
12. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 80:1373-1409, 2000.
13. Schwab SJ, Klahr S, Hammerman MR. Na<sup>+</sup>-gradient-dependent Pi uptake in basolateral membrane vesicles from dog kidney. *Am J Physiol* 246:F633-639, 1984.
14. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredó-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, Frappier D, Burkett K, Carpenter, TO, Anderson D, Garabedian M, Sermet I, Fujiwara TM, Morgan K, Tenenhouse HS, Juppner H. Mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Gen*. 78: 179-92, 2006.
15. Foster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective. *Kidney Int*. 70: 1548-59, 2006.
16. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6500-6505, 2001.
17. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* 6: 720-722, 2006.
18. Aono Y, Shimada T, Yamazaki Y, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Nagano N, Wada M, Yamashita T. The neutralization of FGF-23 ameliorates hypophosphatemia and rickets in Hyp mice. *J Bone Min Res* 18: S16, 2003.
19. Yu X, White KE. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Therapeutic Apheresis & Dialysis* 9: 308-312, 2005.
20. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 444:770-774, 2006.
21. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3144-3149, 2006.
22. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MH, Oudet CL. MEPE, a new gene expressed in

- bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 67: 54-68, 2000.
23. Berndt T, Craig TA, Howe AE, Vassiliadis J, Reczek D, Finnegan R, Jan de Beur SM, Schiavi SC, Kumar R. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 112: 785-794. 2003.
24. Wagner GF, Dimattia GE. The stanniocalcin family of proteins. *J Exp Zool (A Exp Biol)* 305:769-780, 2006.
25. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, Philbrick WM, Sterpka J, Shimkets R. FGF7 – an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1012-1020, 2005.
26. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay M. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Nat Acad Sci* 102: 9637-9642, 2005.
27. Harrison HE, Harrison HC, Lifshitz F, Johnson AD. Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia. *Am J Dis Child* 112:290-297, 1966.
28. Drezner MK, Lyles KW, Haussler MR, Harrelson JM. Evaluation of a role for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *J Clin Invest* 66:1020-1032, 1980.
29. Haddad JG, Chyu KJ, Hahn TJ, Stamp TCB: Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in sex linked hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *J Lab Clin Med* 81:22-27, 1973.
30. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine, (Baltimore)* 37:97-142, 1958.
31. Burnett CH, Dent CE, Harper C, Warland BJ. Vitamin D resistant rickets: analysis of 24 pedigrees and hereditary and sporadic cases. *Am J Med* 36: 222-232, 1964.
32. Francis F, Henning S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, Lehrach H, Rowe PSN, Goulding JN, Summerfield T, Mountford R, Read AP, Popowska E, Pronicka E, Davies KE, O'Riordan JLH, Econs MJ, Nesbitt T, Drezner MK, Oudet C, Hanauer A, Strom TM, Meindl A, Lorenz B, Cagnoli M, Mohnike KL, Murken J, Meitinger, T. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 11:130-136, 1995.
33. Thompson DL, Roche PC, Drezner MK, Salisbury JL, Sabbagh Y, Tenenhouse HS, Grande JP, Poeschli EM, Kumar R.: Ontogeny of PHEX/PEX expression in the mouse embryo and studies on the subcellular localization of PHEX/PEX in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 17:311-320, 2002.
34. Zoidis E, Zapf J, Schmid C. Phex cDNA cloning from rat bone and studies on phex mRNA expression: tissue-specificity, age-dependency, and regulation by insulin-like growth factor (IGF) I in vivo. *Mol Cell Endocrinol* 168:41-51, 2000.
35. Ruchon AF, Tenenhouse HS, Marcinkiewicz M, Siegfried G, Aubin JE, DesGroseillers L, Crine P, Boileau G. Developmental expression and tissue distribution of Phex protein: effect of the Hyp mutation and relationship to bone markers. *J Bone Miner Res* 15:1440-1450, 2000.
36. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, Carpenter TO. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3889-3899, 2001.
37. Tynnismaa H, Kaitila I, Nanto-Salonen K, Ala-Houhala M, Alitalo T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in Finnish patients with hypophosphatemic rickets. *Hum Mutat* 15:383-384, 2000.
38. Sabbagh Y, Boileau G, DesGroseillers, Tenenhouse HS. Turnover and rescue of mutant PHEX proteins sequestered in the endoplasmic reticulum. *J Bone Miner Res* 16 (Suppl 1): S227, 2001.
39. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoxons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3840-3844, 2001.
40. Liu S, Guo R, Tu Q, Quarles LD. Overexpression of Phex in osteoblasts fails to rescue the hyp-mouse phenotype. *J Biol Chem* 277: 3686-3697, 2002.
41. Bai X, Miao D, Panda D, Grady S, McKee MD, Goltzman D, Karaplis AC. Partial rescue of the Hyp phenotype by osteoblast-targeted PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) expression. *Mol Endocrinol* 16: 2913-25, 2002.
42. Boskey A, Frank A, Fujimoto Y, Spevak L, Ellis B, Philbrick W, Carpenter TO. PHEX transgene rescues mineralization defect in hypophosphatemic mouse bones. *International Bone and Mineral Society, Montreal, June 2007.*
43. Tenenhouse HS, Beck L. Renal Na<sup>+</sup>-P<sup>-</sup> cotransporter gene expression in X-linked Hyp and Gy mice. *Kidney Int* 49:1027-32, 1996.
44. Tenenhouse HS, Martel J, Biber J, Murer H. Effect of P(i) restriction on renal Na<sup>(+)</sup>-P(i) cotransporter mRNA and immunoreactive protein in X-linked Hyp mice. *Am J Physiol* 268: F1062-1069, 1995.
45. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 26:345-348, 2000.
46. White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, Lorenz-Depiereux B, Miyauchi A, Yang IM, Ljunggren O, Meitinger T, Strom TM, Juppner H, Econs MJ. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause P wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 86:497-500, 2001.
47. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White Ke. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 38: 1310-1315, 2006.
48. Jan de Beur SM. Tumor-Induced Osteomalacia. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Sixth Edition: 345-353, 2006.*
49. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrahi M, Khamaysi Z, Behar D, Petronius D, Friedman V, Zelikovic I, Raimer S, Metzker A, Richard G, Sprecher E. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 36:579-81, 2004.

50. Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2424 - 2427, 2005.

51. Garringer HJ, Fisher C, Larsson TE, Davis SI, Koller DL, Cullen MJ, Draman MS, Conlon N, Jain A, Fedarko NS, Dasgupta B, White KE. The role of mutant UDP-N-Acetyl-D-Galactosamine-Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3 in regulating serum intact fibroblast growth factor 23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein in heritable tumoral calcinosis *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4037 - 4042, 2006.

52. Yoskida T, Fujimori T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1-hydroxylase gene. *Endocrinology* 143: 683 - 689, 2002.

53. Harrison HE, Harrison HC. Rickets and osteomalacia. Disorders of calcium and phosphate metabolism in childhood and adolescence. Philadelphia: *WB Saunders*, 1979, 141-256.

54. Econs M, McEnery P. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 82:674-681, 1997.

55. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhoop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 38:1248-1250, 2006.

56. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, Schiavi SC. *Res Commun* 284: 977-981, 2001.

57. Jan De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, Manavalan P, Petroziello J, Madden SL, Cho JY, Kumar R, Levine MA, Schiavi SC. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 17:1102-1110, 2002.

58. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 78:193-201, 2006.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология  
ул. Здраве №2, 1431 София, Тел: 987 15 53  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borisova

Clinical Center of Endocrinology  
2 Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

# Диабетна нефропатия: действай сега или плащай по-късно

Роберт Аткинс и Пол Зимер



За управителния съвет на Световния бъбречен ден 2010 от Международното дружество по нефрология и Международната федерация на бъбречните фондации\* (РА) и за Международната диабетна федерация (ПЗ)

*Световен бъбречен ден 11 март 2010: да работим срещу диабетната нефропатия*

---

## Diabetes kidney disease: Act now or pay later

Robert C. Atkins and Paul Zimmet



For the 2010 International Society of Nephrology and International Federation of Kidney Foundations World Kidney Day Steering Committee (RA) and the International Diabetes Federation (PZ)

*World Kidney Day 11 March 2010: we must act on diabetic kidney disease*

През 2003 г. Международното дружество по нефрология и Международната диабетна федерация, подчертавайки глобалната пандемия от тип 2 захарен диабет и диабетна нефропатия, издадоха брошура, наречена: „Диабет в бъбрека: Време за действие“ (1). Целта беше да се насочи вниманието на правителствата, здравните организации, доставчиците на здравни

услуги, лекарите и пациентите към повишаване на вниманието относно здравните и социално-икономическите проблеми в резултат на диабетната нефропатия и развитието ѝ до стадий, изискващ диализа и риска от сърдечно-съдова смърт. Сегем години по-късно актуалността на това послание нарастна значително. Световния бъбречен ден 2010 под егидата на Между-

народното гружество по нефрология (ISN) и Международната федерация на бъбречните фондации (IFKF), заедно с Международната диабетна федерация (IDF), дава още един шанс да се подчертае значението на проблема диабет и бъбречни заболявания, да се осъзнае липсата на информираност както на обществеността, така и на тържавните структури в здравеопазването и да подчертае, че правилното поведение включва профилактика, разпознаване и лечение на неговите усложнения. Първичната превенция на диабет тип 2 изисква сериозни промени в начина на живот в развиващите се и в развитите страни, като за провеждането им е необходима подкрепа и ангажираност от страна на правителството и обществеността.

### **Глобалната заплаха от Диабет тип 2**

Заобикалящата ни среда в 21ви век е „най-диабетогенната“ в човешката история (2,3). През последните около 25 години разпространението на тип 2 захарен диабет в САЩ е почти удвоено, а в Индия, Индонезия, Китай, Корея и Тайланд (4) нарастването е от 3 до 5 пъти. През 2007 г. болните от диабет са били 246 милиона, но прогнозата за 2025 г. е броят им да нарастне до 380 милиона (5). Хората с нарушен глюкозен толеранс /преддиабетно състояние/ през 2007 са били 308 милиона, а очакваният им брой през 2025 г. е 418 милиона (5). Повишаването на разпространението на диабета ще баде по-значително в развиващите се страни. В Мексико, например, прогнозата е 18% от възрастното население през 2025 г. да боледува от тип 2 диабет. Според Световната здравна организация в Китай и Индия диабетниците ще бъдат 130 милиона през 2025 г., за които ще са необходими 40% от бюджета за здравеопазване в тези страни в допълнение към намаляване на производителността и икономическия растеж.

На този фон на 21<sup>ви</sup> декември 2006 г. общото събрание на ООН единодушно одобри резолюция 61/225, в която диабета

е обявен за международен проблем на общественото здравеопазване, а Световния ден на диабета е идентифициран като Ден на Обединените нации, поставяйки го на второ място след ХИВ/СПИН. За първи път правителствата признават, че едно неинфекциозно заболяване представлява толкова сериозна заплаха за световното здравеопазване каквато е ХИВ/СПИН, туберкулоза и малария. Понастоящем проблемите, свързани с диабета са обект на изключителна загриженост особено в развиващите се страни, които имат най-малка възможност да предприемат адекватни мерки. Първата стъпка за превенция на развитието на диабетна нефропатия трябва да включва обществени здравни кампании, насочени към предотвратяването на развитие на тип2 захарен диабет.

### **Диабетна нефропатия**

Понастоящем диабетът е основна причина за развитие на терминална бъбречна недостатъчност в развиващите се страни (6), а също и за 20 до 40% от започващите диализно лечение в целия свят (7). В Австралия диабетниците, започващи диализно лечение са се увеличили 5 пъти за периода между 1993 и 2007 г. (8) В Япония между 1983 и 2005 г. нарастването на броя на пациентите, нуждаещи се от заместваща бъбреците терапия е 7 пъти, което представлява около 40% от започващите такова лечение (9). Изчислено е, че около 30% от предвидените 1,1 трилиона долара за медицински разходи за диализа в света през насоящата декада ще бъдат за болни с диабетна нефропатия (10).

Данните от United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) сочат, че степенята на прогресия при новодиагностицирани болни от стадий на нормоалбинурия, микроалбинурия, макроалбинурия и бъбречна недостатъчност е 2-3% годишно (11). При проследяване за период от 15 години на 4000 участници е установено, че при почти 40% от тях се наблюдава микроалбинурия (12). При анализа на дан-

ните от проучването DEMAND, обхващащо 32 208 болни от диабет тип 2 от 33 страни, при посещение на семейния лекар, 39% са имали микроалбуминурия, като този показател нараства с възрастта, продължителността на диабета и наличието на хипертония (13). Около 30% от участниците в проучването UKPDS са развили бъбречно заболяване, като 50% от тях не са имали предшестваща албуминурия (12). Понижената гломерулна филтрация и албуминурия в резултат на диабетна нефропатия са независими рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти и смърт (14). Ето защо, разработването на стратегия за ранно откриване на диабетна нефропатия чрез скрининг за албуминурия и понижена гломерулна филтрация е втората стъпка, която трябва да се предприеме по отношение на бъбречната увреда при диабет.

Една допълнителна трудност, която трябва да се преодолее е забележителната липса на информираност сред пациентите относно тяхното състояние. В проучвания, проведени сред населението за всеки известен пациент с диабет има поне още един, който е неизвестен (15). Само 8,7% от общото население са били в състояние да посочат диабета като рисков фактор за бъбречно заболяване (16). При пациенти с развита диабетна нефропатия информираните за състоянието си са 9,4%, като особено нисък е процентът при по-леките случаи (17). И така, общественото образование по отношение на бъбречното засягане при диабет е третата стъпка, която е необходимо да се предприеме.

IFKF има дългосрочна цел всички пациенти с бъбречни заболявания в световен мащаб не само да бъдат информирани за тяхното състояние, но активно да следят кръвното си налягане и да знаят възможностите за лечение.

### **Терапевтично поведение при диабетна нефропатия**

Скрининга на населението или на рискови групи би имал минимален ефект ако не

бъде последван от ефективни терапевтични мероприятия (18). За щастие е доказано, че ранните терапевтични интервенции при пациенти с хронично бъбречно заболяване и диабет може да забави появата на усложнения и да подобри резултатите. Проучванията UKPDS (19, 20), STENO-2 (21) и ADVANCE (22-24) показват, че стриктния контрол на кръвната захар, кръвното налягане /и липидите в STENO-2/ значително намаляват появата и прогресията на диабетната нефропатия. При хора с тип 2 диабет инхибицията на системата ренин-ангиотензин-алдостерон с ACE инхибитори или ARB намалява прогресията от номоалбуминемия до микроглобулинурия (25), от микроглобулинурия до макроглобулинурия (26) и забавя развитието на краен стадий на бъбречно заболяване (27). Поради това понастоящем приложението на ACE инхибитори или ARB е стандартна терапия при пациенти с диабетна нефропатия, както и контрол на кръвната захар, липидите и кръвното налягане. Ефективното използване на доказани терапевтични средства е четвъртата стъпка в борбата с диабетната нефропатия.

Петата стъпка е развитието на нови лечения. Много нови препарати са в процес на клинично проучване за намаляване на бъбречното увреждане и фиброзата, включително блокиране на формирането на крайни продукти на напредналото гликиране и други важни медиатори. Големи рандомизирани двойно слепи проучвания могат да потвърдят ефективността на нови медикаменти (28).

### **Какво е необходимо да се предприеме сега?**

Стъпките, които трябва да се предприемат са ясни – кампании, насочени към:

1. превенция на тип 2 захарен диабет;
2. скрининг за ранно откриване на диабетна нефропатия;
3. подобряване на информираността на пациентите за бъбречното заболяване;
4. използване на доказани лечебни

стратегии;

5. създаване и проучване на нови терапии.

Основното предизвикателство е действията да бъдат пренесени от първичната медицинска помощ до най-високите нива; от индивидуалния пациент до тези, които са в риск, във всички страни, независимо от разликите в икономическото състояние и приоритетите. Проблема е глобален, но все пак изисква действия на локално ниво, включващи:

- стратегии за превенция, скрининг и лечение;

- образователни програми, насочени както към диабетците, така и към тези, с риск да развият диабет;

- приоритети в здравната политика.

Необходимо е да бъдат подкрепени фундаменталните и клиничните проучвания, насочени към ново разбиране на проблема и нови терапевтични подходи.

Както беше посочено по-горе, ООН декларира разбиране на важността на диабета, обявявайки Световен ден за борба с диабета през 2006 г. ISN и IDF работят в близко сътрудничество със Световната здравна организация за подобряване на разбирането за предизвикателството, което представлява диабетната нефропатия за световното здраве и разходите за здравеопазване в световен мащаб. Провеждането на Световния бъбречен ден също фокусира вниманието на други международни агенции, министерства на здравеопазването, неправителствени организации, фондации и академични институции да работят съвместно с националните фондации в усилията за превенция и лечение на диабетната нефропатия.

ISN чрез своя комитет за проучване и превенция към COMGAN разви интернет-базирана програма, KHDIC за откриване и лечение на хронични бъбречни заболявания, диабет, хипертония и сърдечно-съдови заболявания в развиващите се страни ([http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/pdf/ed\\_051027\\_2x1.pdf](http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/pdf/ed_051027_2x1.pdf)) като общ пример, включващ програма за откриване,

лечение и обработка на данните, с която до сега са скринирани около 42 000 души в 25 развиващи се страни и данните са съхранени и анализирани в KDDC (Kidney Disease Data Center) в главната квартира на комитета в института Марио Негри в Бергамо, Италия. Тази програма може да бъде съобразена с индивидуалните нужди на всяка отделна страна и ресурсите ѝ. IFKF също има програма, унифицирана от Националната бъбречна фондация на САЩ, наречена Kidney Early Evaluation Program (KEEP), която е програма за скрининг на пациенти с висок риск от бъбречни заболявания. KEEP се прилага в много страни, в които дейностите по скриниране и терапия продължават.

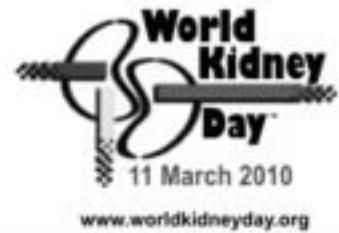
Фокусът на Световния бъбречен ден 2010 е насочен към осъзнаването на значимостта на проблема за глобалните здравни последици за хората с диабет и бъбречни заболявания. Време е за спешни действия. Време е за прилагане на стратегии за превенция на диабета и неговите последици. Време е за програми за здравни специалисти за диагностика и лечение на хората с диабетна нефропатия. Време е правителствата да приемат правила за контрол на диабетната пандемия. В крайна сметка, диабетната нефропатия, както епидемиите от инфекциозни заболявания, които отдавна доминират дневния ред на общественото здраве, е потенциално предотвратима. Всъщност 11 март 2010 г. е време за действие срещу диабетната нефропатия, което трябва да продължи дълго след Световния бъбречен ден.

***\*ISN/IFKF 2010 World Kidney Day Steering Committee: William G Couser, MD, Miguel Riella MD, Co-chairpersons. Georgi Abraham MD, Paul Beerkens, John Feehally MD, Guillermo Garcia-Garcia MD, Dan Larson, Philip KT Li MD, Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD***

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. International Diabetes Federation and International Society of Nephrology, *Diabetes and kidney disease: time to act*. 2003: Brussels.
2. Zimmet, P., K. Alberti, and J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414: p. 782-7.
3. King, H., R. Aubert, and W. Herman, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998. 21: p. 1414-31.
4. Yoon, K., et al., Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*, 2006. 368: p. 1681-8.
5. Sicree, R., J. Shaw, and P. Zimmet, Diabetes and impaired glucose tolerance. , in *Diabetes Atlas*, 3rd edition, D. Gan, Editor. 2006, *International Diabetes Federation: Brussels*. p. 15-109.
6. Reutens, AT., L. Prentice, and R. Atkins, The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease., in *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, 2nd Edition, J. Eko?, et al., Editors. 2008, *John Wiley & Sons Ltd: Chichester*. p. 499-518.
7. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. International comparisons, in 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2007, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.: Bethesda. p. 239-54.
8. Appendix II, in ANZDATA Registry Report 2008, S. McDonald, L. Excell, and B. Livingston, Editors. 2008, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: Adelaide. p. 1-97.
9. Yamagata, K., et al., Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*, 2008. 12: p. 1-8.
10. Lysaght, M., Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13: p. S37-40.
11. Adler, A., et al., Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003. 63: p. 225-32.
12. Retnakaran, R., et al., Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1832-9.
13. Parving, H., et al., Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006. 69(11): p. 2057-63.
14. Ninomiya, T., et al., Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(8): p. 1813-21.
15. Dunstan, D., et al., The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*, 2002. 25(5): p. 829-34.
16. White, S., et al., Limited knowledge of kidney disease in a survey of AusDiab study participants. *Med J Aust*, 2008. 188(4): p. 204-8.
17. Whaley-Connell, A., et al., Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(4 Suppl 4): p. S11-21.
18. Thomas, M., G. Viberti, and P. Groop, Screening for chronic kidney disease in patients with diabetes: are we missing the point? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4(1): p. 2-3.
19. Holman, R., et al., 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): p. 1577-89.
20. Bilous, R., Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*, 2008. 25(Suppl 2 ): p. 25-9.
21. Gaede, P., et al., Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358(6): p. 580-91.
22. Patel, A., et al., Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370: p. 829-40.
23. Group), A.C., et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358: p. 2560-72.
24. Zoungas, S., et al., The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care*, 2009. Aug 3. [Epub ahead of print].
25. Ruggenenti, P., et al., Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004. 351(19): p. 1941-51.
26. Parving, H., et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001. 345(12): p. 870-8.
27. Lewis, E., et al., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med*, 2001. 345: p. 851-60.
28. Burney, B., R. Kalaitzidis, and G. Bakris, Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009. 18(2): p. 107-11.

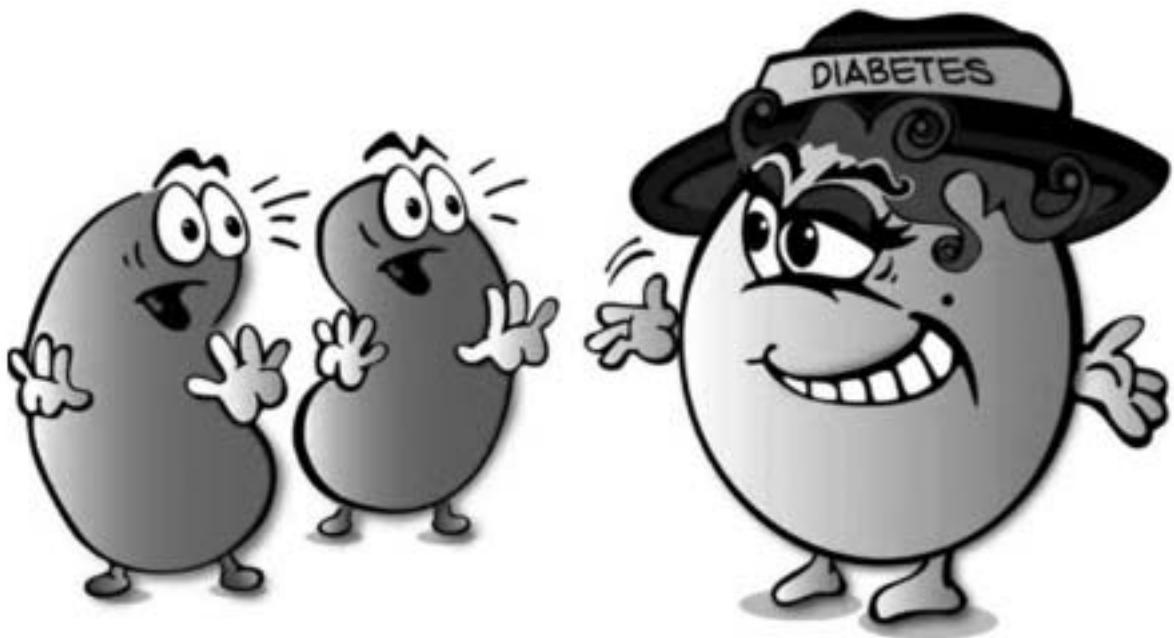
*The authors would like to acknowledge Dr. Anne Reutens contributions to the manuscript.*



[www.worldkidneyday.org](http://www.worldkidneyday.org)

**Amazing Kidneys!**

**Protect your kidneys –  
control diabetes!**



## Отчетно-изборно събрание на Българското дружество по ендокринология (БДЕ)

На 20. 02. 2010 година в Голямата зала на БАН се проведе Отчетно-изборно събрание на Българското дружество по ендокринология (БДЕ).

Събранието бе открито от Председателя на БДЕ – Проф. Анна-Мария Борисова. За Председател на Отчетно-изборното събрание единодушно бе избрана Проф. Сабина Захариева – Ръководител на Клиничен център по ендокринология, МУ – София.

Отчетният доклад на Проф. Анна-Мария Борисова – Председател на БДЕ за дейността на БДЕ за периода 24.02.2007г. - 20.02. 2010г. получи изключително висока оценка от всички присъстващи.

Отчетният доклад на Главния редактор на списание „Ендокринология“, орган на БДЕ, също получи единодушно изключително висока оценка от присъстващите.

След постъпилите предложения от Комисията по предложенията и проведен таен избор с пълно болшинство бяха избрани:

### **Председател на БДЕ:**

Проф. Анна-Мария Борисова

### **Ръководство на БДЕ:**

Доц. Владимир Христов  
Доц. Цветалина Танкова  
Доц. Мария Орбецова  
Доц. Кирил Христов  
Доц. Малина Петкова  
Доц. Калинка Коприварова  
Доц. Жулиета Геренова  
Д-р Александър Шинков  
Д-р Алекси Делчев  
Д-р Николай Стоянов

### **Ревизионна комисия на БДЕ:**

Доц. Михаил Боянов – Председател  
Доц. Виолета Йотова  
Д-р Боян Нончев  
Д-р Валя Мичорова  
Д-р Анелия Мишева

### **Главен редактор на списание „Ендокринология“:**

Проф. Боян Лозанов

### **Редакционна колегия и съвет на списание „Ендокринология“ –**

*по азбучен ред:*

Проф. А-М. Борисова  
Проф. В. Цанева  
Доц. В. Йотова  
Доц. Вл. Христов  
Доц. Г. Кирилов  
Проф. Д. Коев  
Доц. Ж. Геренова  
Доц. З. Каменов  
Доц. И. Цинликов  
Доц. К. Коприварова  
Доц. К. Христов  
Проф. Л. Коева  
Доц. М. Боянов  
Доц. М. Орбецова  
Доц. М. Петкова  
Доц. Р. Ковачева  
Проф. С. Захариева  
Проф. Ф. Куманов  
Доц. Ц. Танкова

20. 02. 2010г.

Секретар на БДЕ:  
Доц. Цветалина Танкова

# IX

## Национален конгрес по ендокринология

15-17 април 2010

Пловдив

Българско дружество по ендокринология

.....  
**Хотел (ограничен брой легла, принципа на първия пристигнал):**

Двойна стая – 30,00 лева (15,00 лева за легло на нощ)

Поради ограничен брой легла в хотела единични стаи не са предвидени.

БДЕ спонсорира членовете си при заплащане на двойна стая и поема разликата до действителната цена на стаята (240,00 лева).

• **БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаите на участниците в Симпозиума.**  
.....

**15-17 април 2010 г, Новотел-Пловдив**

*Начало – 12,00 часа на 15 април 2010 г.*

*Край – 19,30 часа на 17 април 2010г.*

**РЕГИСТРАЦИЯТА ЗА УЧАСТИЕ В КОНГРЕСА ЩЕ БЪДЕ ОТВОРЕНА ОТ 20. 01. 2010 година!**

**Краен срок за предварителна регистрация за участие в Конгреса и членски внос за БДЕ – 31 март 2010 г.**

Членски внос за БДЕ за 2010 г. – 50,00 лева за специалисти  
– 25,00 лева за специализанти и докторанти

**Такса-правоучастие за членове на БДЕ:**

Регистрация по банков път до 31 март 2010 г. – 30,00 лева

Регистрация на място – 45,00 лева

За членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

**Такса-правоучастие за не-членове на БДЕ**

Регистрация по банков път до 31 март 2010 г. – 300,00 лева

Регистрация на място – 350,00 лева

**Банков превод:**

за Българско дружество по ендокринология

БУЛБАНК – клон централен, София – 1000, пл. Света Неделя 7

Банков код/BIC: UNCR BGSF

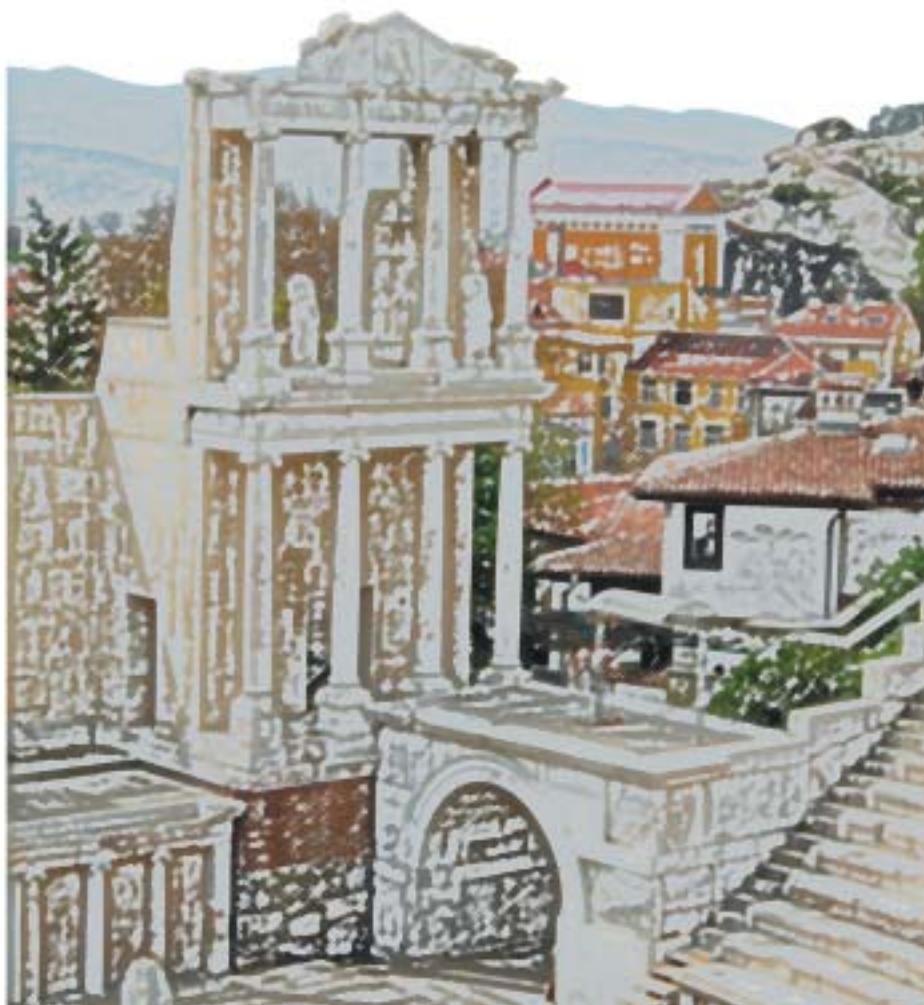
IBAN – BG06 UNCR 7630 1076 2549 99

Превежда: име и ЕГН на участника (ЕТ, ДКЦ...)

**Превеждайте:**

Специалисти – 80,00 лева (*членски внос + такса правоучастие*)

Специализанти и Докторанти – 40,00 лв (*членски внос + такса правоучастие*)



# КОНГРЕСИ

## по

# ЕНДОКРИ- НОЛОГИЯ

## през

# 2010 година

1. International Congress of Endocrinology (26-30. 03. 2010), *Kyoto*
2. 9<sup>ти</sup> Национален конгрес по ендокринология (15-17. 04. 2010, *Пловдив*)
3. ESE (24-28.04.2010), *Praga*
4. IOF/ECCEO (5-8. 05. 2010), *Firence*
5. CODEHy (13-16. 05. 2010), *Pragha*
6. ATA (13-16. 05. 2010), *Minneapolis*
7. ENDO (19-22. 06. 2010), *San Diego*
8. ADA (25-29. 06. 2010), *Orlando*
9. ECTS (26-30. 06. 2010), *Glasgow*
10. International Congress of Thyroidology/ETA (11-16. 09. 2010), *Paris*
11. EASD (20-24. 09. 2010), *Stokholm*

## БЕЛЕЖКА НА РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ

- Латинската транскрипция на списание „ENDOCRINOLOGIA“ в сайта на **SKOPUS** – Elsevier, съгласно възприетата транслитерация, е „**ENDOCRINOLOGYA**“ !
- Обръщаме внимание на всички автори да съблюдават приетите указания отпечатани в края на всеки брой. Те се отнасят както до структурата на статиите, така и до начина на изписване на цитираните заглавия, а също и на английските текстове в таблиците и илюстрациите.
- Съгласно направените на Общото събрание предложения за повишаване индекса на цитирания в международните база-данни, Редакционната колегия си запазва правото да предлага на авторите на някои статии да представят текстовете им за отпечатване изцяло на английски и български език.

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

### Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;  
Проф. Б. Лозанов  
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

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

### Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,  
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
  
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief  
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;  
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
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. Списаниемто 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 поместват 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 см), 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 относно научни прояви в България и в чужбина, 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).

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).

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

Резюмето се представя 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 резюмето 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 вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгоса.

#### **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 опис. 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

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). This 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.

#### **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

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, последва ни 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.

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

### **Адрес за кореспонденция с авторите**

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписани от авторите, с което потвърждават съгласието си за отпечатване в сп. „Ендокринология“. В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатван в други научни списания у нас и в чужбина. Ръкописи не се връщат.

Всички материали за списанието се изпращат на посочения адрес на редакцията.

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. McLachlan, 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.

### **Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Clinical Center of Endocrinology,  
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief  
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;  
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

# 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  
*Зам. главен редактор*  
Вл. ХРИСТОВ  
*Научен секретар*  
Доц. 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  
*Associate-Editor-in Chief*  
VI. CHRISTOV

*Scientific secretary*  
Assoc. Prof. 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 Regional Office for Europe, Copenhagen
- Who Health Organization Library (periodicals), Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев