

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

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

Гл. редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Почетен главен редактор
Боян ЛОЗАНОВ

Редакционна колегия и съвет:

А.-М. Борисова, В. Христов, Г. Кирилов,
Д.Коев, Ж. Геренова, З. Каменов, И. Цин-
ликов, И. Атанасова, К. Коприварова,
К. Христозов, Л. Коева, М. Петкова,
М. Боянов, Р. Ковачева, С. Захариева,
Ф. Куманов, Ц. Танкова.

Международен научен съвет:

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

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

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA

Honorary Editor-in-chief
Bojan LOZANOV

Editorial Board:

А.-М. Borissova, V. Christov, G. Kirilov, D.
Koev, J.Gerenova, Z.Kamenov, I. Tzinlikov,
I.Atanassova, K. Koprivarova, K. Hristozov,
L. Koeva, M. Petkova, M. Boyanov, R.
Kovacheva, S. Zacharieva, Ph. Kumanov,
Tz. Tankova.

International Scientific Board:

A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu
(Bucharest), G. Erdogan (Ankara), J. Fovenyi
(Budapest), A. Isidori (Rome), B. Karanfilski
(Scopie), P. Kendall-Taylor (Newcastle upon
Tyne), G. Krassas (Thessaloniki), P. Lauberg
(Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag
(Munster), S. Refetoff (Chicago),
M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index

Списание ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIX, книжка 1, 2014

Съдържание

Редакционни статии

<i>Проф. Боян Лозанов</i>	4
<i>Проф. Мария Орбецова</i>	5

Обзори

Цветалина Танкова

Препоръки на Европейското сдружение по кардиология и Европейската асоциация за изучаване на диабета за захарен диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания (2013)

6

Оригинални статии

Невена Чакърова, Владимир Христов, Цветалина Танкова, Румяна Димова, Малина Петкова

Приложение на FINDRISC като средство за скрининг за метаболитен синдром и повишен риск от захарен диабет

19

Румяна Димова, Цветалина Танкова, Невена Чакърова, Грета Грозева, Лилия Даковска

Връзка на сърдечно-съдовата автономна дисфункция с метаболитните компоненти и C-реактивния протеин при нормогликемия

36



К. Христов, М. Бъчварова, Б. Балев, И. Красналев, П. Арнаудов

Casus pro diagnosi

59

Венцислав Наков

Лактозен интолеранс – МИТОВЕ И ФАКТИ

62

Хроника

66

Указания за авторите

68

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0887771322 (проф. Орбецова), email: morbetzova@abv.bg, Маргарита Славчева – технически секретар (GSM 0889 295884) email: mora4a2@abv.bg

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XIX, number 1, 2014

Contents

Editorial

<i>Prof. Bojan Lozanov</i>	4
<i>Prof. Maria Orbetzova</i>	5

Reviews

Tsvetalina Tankova

Guidelines of European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases (2013)	6
---	---

Originale articles

<i>Nevena Chakarova, Vladimir Christov, Tsvetalina Tankova, Rumiana Dimova, Malina Petkova</i> FINDRISC as a Screening Tool for Metabolic Syndrome and Increased Risk for Diabetes	28
--	----

Rumyana Dimova, Tsvetalina Tankova, Nevena Chakarova, Greta Groseva, Lilia Dakovska

The Relationship Between Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Metabolic Parameters and hsCRP in Normoglycemia	47
---	----

Chronicle	66
------------------------	----

Instructions to Authors	68
--------------------------------------	----

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ University Hospital 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobile (+ +359) 0887771322 Prof. Maria Orbetzova; email: morbetzova@abv.bg, Tehnical Secretary - M. Slavcheva (GSM 0889 295884), email: mora4a2@abv.bg



Проф. г-р БОЯН ЛОЗАНОВ гмн
Prof. BOJAN LOZANOV,
Md PhD, D Med Sci

С дълбоко уважение

Списание „Ендокринология“, официално научно издание на Българското дружество по ендокринология, навърши 18 години. От първия му брой през 1996 г. досега, при периодичност през 3 месеци, са излезли 74 книжки при общ обем над 4,500 страници – своеобразна антология на българската публицистика за същия период, включваща близо 400 оригинални научни статии и обзори от български автори. Освен в областта на клиничната и фундаменталната ендокринология, списанието отразява актуалните проблеми на захарния диабет и свързаните с него усложнения. Високото научно ниво на статиите и тяхното оформление получи признанието на българската медицинска общественост, както и на редица международни институции, които реферират статиите в световната библиографска мрежа. Като Главен редактор на сп. „Ендокринология“ от 1996 до 2013 г. искам да изкажа признанието и дълбока благодарност към всички колеги от Редакционната колегия, към авторите и рецензентите, към Отговорния редактор и всички сътрудници, участвали през годините в издаване и утвърждаване на списанието.

Пожелавам на новоизбрания Главен редактор и Редакционна колегия успех за издигане на списанието на още по-високо научно ниво както в национален, така и в международен план.

The Endocrinologia Journal, an official scientific publication of the Bulgarian Society of Endocrinology, turned 18 years of age. Since its first edition back in 1996, every three months so far there have been issued 74 copies comprising a total volume of over 4,500 pages – a peculiar kind of anthology of Bulgarian public writing of the same period – with nearly 400 original scientific articles and reviews by Bulgarian authors. Apart from the field of clinical and fundamental endocrinology, the Journal tackles the topical problems of diabetes and its complications. The high scientific standard of the articles and their layout enjoyed the appreciation of both the Bulgarian medical community and numerous international institutions reporting on the articles in the global bibliographical network. In my capacity of Editor-in-Chief of the Endocrinologia Journal from 1996 to 2013 I would like to express my great recognition and gratitude to all colleagues on the Editorial Board, to the authors and reviewers, the editor in charge and all the contributors having participated in publishing and raising the authority of the Journal for years on end. I wish the newly appointed Editor-in-Chief and Editorial Board every success in heightening the scientific level of the Journal ever further both at home and abroad.

With my deep respect,
Prof. Bojan Lozanov Md PhD, D Med Sci

Скъпи колеги,

Благодаря за доверието, което ми оказахте с избора ми за Главен редактор на списание „Ендокринология“. Новоизбраната Редакционна колегия наследява едно вече утвърдено в българската научната периодика списание с международен престиж. Авторитетният печатен орган на Българско дружество по ендокринология заслужа мястото си благодарение на високото научно ниво, актуалност и значимост на публикуваните материали, на ентузиазма, активността и дългогодишната отдаденост на списанието на неговия Главен редактор проф. Лозанов, на стриктната работа на рецензенти, редактори, отговорни и технически изпълнители. Прегледайте нас – автори и екип на списанието – стои важната задача не само да запазим и продължим традициите, но и да популяризираме в по-голяма степен сп. „Ендокринология“ в съответствие със съвременните изисквания към научната периодика, да повишим цитируемостта на публикациите, да привлечем нови автори и читатели.



Във връзка с това актуализираме изискванията към авторите и въвеждаме публикуване на оригиналните статии и казуси едновременно на български и на английски език. По усмотрение на редакторите, някои научни обзори със значими и иновативни собствени данни също ще бъдат публикувани на двата езика. Въвеждаме и нова рубрика „Causus pro diagnosi“, в която ще намират място интересни, нетипични и редки случаи, които представляват диагностичен проблем и/или са довели до първоначално погрешна диагноза. Към читателите ще има зададени въпроси, чиито отговори ще очакваме до издаване на следващия брой с разяснението на случая. Тази рубрика не отменя традиционното публикуване на казуси, а цели по-близка връзка с читателите, обогатяване познанията и повишаване квалификацията на ендокринолозите чрез интерактивно обучение. Отговорилите правилно и най-изчерпателно ще бъдат награждавани на официални научни форуми на дружеството.

Очакваме вашите материали като разчитаме на по-голяма активност от всички ендокринологични звена и медицински университети в страната. Ще бъдем благодарни за отзиви, мнения и предложения за подобряване качеството на нашето списание!

С уважение и пожелание за здрава, успешна и спорна 2014 година!

Проф. д-р Мария Орбецова гм

Dear colleagues,

I would like to express my gratitude for the trust you granted to me by electing me as Editor-in-Chief of the „Endocrinologia“ journal. The new Editorial staff inherits a journal already well-established in the Bulgarian scientific periodicals that enjoys international prestige. The authoritative printed issue of the Bulgarian Society of Endocrinology has earned its place due to the scientific excellence, relevance and significance of published materials, and also to the enthusiasm, activity and long-standing dedication to the journal of its Editor-in-Chief, Prof. Lozanov, to the stringent work of reviewers, editors, and the technical staff. All of us, authors and journal's team, face the important mission to not only preserve and continue the tradition but also further popularize the journal in accordance with the contemporary requirements for scientific periodicals, increase the citing of publications, and involve new authors and readers. In this regard, we update the requirements for the authors and introduce the publication of original articles and case reports both in Bulgarian and English. At the discretion of the editors, certain scientific reviews comprising significant and innovative own data will also be published in both languages. We also introduce a new „Causus pro diagnosi“ rubric where some interesting, unusual and rare cases representing a diagnostic problem and/or having led to an initial misdiagnosis will find their place. Specific questions will be addressed to the readers, and their answers will be expected at the editorship prior to the publication of the next issue where the interpretation of the case will be provided. This rubric does not cancel traditional publication of case reports but is aimed at establishing a closer relationship with the readers, enriching knowledge and enhancing skills of endocrinologists through interactive education. Those who have submitted the most correct and comprehensive answers will be awarded during the official scientific forums of the Bulgarian Society of Endocrinology.

We expect your materials relying on greater activity of all the endocrinological units and medical universities in the country. We would appreciate feedback, comments and suggestions to improve the quality of our journal!

With kind regards and best wishes for a healthy, successful and auspicious year 2014,

Prof. Maria Orbetzova, MD, PhD

Endocrinologia vol. XIX №1 /2014

Препоръки на Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация за изучаване на диабета за захарен диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания (2013)

Цветалина Танкова

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

Guidelines of European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases (2013)

Tankova Tsvetalina

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

Резюме

Захарният диабет и предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са сърдечно-съдови рискови фактори. Над 60% от хората със захарен диабет тип 2 имат сърдечно-съдово заболяване, като сърдечно-съдовите заболявания са причина за над 50% от смъртността при диабет. Нарастващото осъзнаване на силната връзка между захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания е причина Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация за изучаване на диабета да обединят усилията си и през 2013г. да публикуват съвместни препоръки за поведение при захарен диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания. Настоящите

Abstract

Both diabetes mellitus and prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) are cardiovascular risk factors. Over 60% of type 2 diabetic patients suffer from cardiovascular disease. More than half the mortality in people with diabetes is related to cardiovascular disease.

The growing awareness of the strong relationship between diabetes and cardiovascular diseases prompted the European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes to collaborate to publish in 2013 joint guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. These guidelines are written for the management of the combination of cardiovascular disease (or risk of cardiovascular disease) and diabetes, not as a separate

препоръки са предназначени за контрол на съчетанието на сърдечно-съдово заболяване (или риск за сърдечно-съдово заболяване) и захарен диабет, а не на всяко заболяване поотделно.

Препоръчва се превенция на сърдечно-съдови заболявания при захарен диабет чрез промяна в начина на живот – хранителен режим, умерена до интензивна физическа активност ≥ 150 минути/седмично, структуриран подход за спирание на тютюнопушенето, както и контрол на кръвна захар, дислипидемия, артериално налягане, тромبوцитна функция.

При пациенти със захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс и коронарна артериална болест се препоръчват следните цели на терапевтичния подход: артериално налягане $< 140/85$ mmHg, при нефропатия < 130 mmHg; HbA_{1c} най-общо $< 7,0\%$, $< 6,5-6,9\%$ на индивидуална основа; LDL холестерол $< 1,8$ mmol/l или снижение с поне 50% спрямо изходното ниво, ако това прицелно ниво не може да бъде постигнато, при много висок риск, и $< 2,5$ mmol/l при висок риск; аспирин 75-160 mg дневно; умерена до интензивна физическа активност ≥ 150 мин/седмично; стабилизиране на телното при захарен диабет с наднормено тегло или затлъстяване на базата на баланс на калорийния внос; редукция на телното при нарушен глюкозен толеранс с цел превенция на развитие на захарен диабет тип 2; здравословен хранителен режим – прием на мазнини $< 35\%$ от енергийния внос, наситени мастни киселини $< 10\%$, мононенаситени мастни киселини $> 10\%$, фибри > 40 g/дневно (или 20g/1000kcal дневно); задължително спирание на тютюнопушенето.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, коронарна болест на сърцето, сърдечно-съдов риск, дислипидемия, артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт

guideline for each condition.

Prevention of cardiovascular disease in diabetes is recommended by lifestyle management, including healthy eating, moderate to vigorous physical activity ≥ 150 min/week, smoking cessation guided by structured advice, as well as glycaemic control and control of blood pressure, dyslipidaemia and platelet function.

The recommended treatment targets for patients with diabetes and IGT and coronary artery disease are as follows: blood pressure $< 140/85$ mmHg, in case of nephropathy < 130 mmHg; HbA_{1c} generally $< 7,0\%$, on an individual basis $< 6,5-6,9\%$; LDL cholesterol $< 1,8$ mmol/l or at least a $\geq 50\%$ reduction if this target goal cannot be reached in patients at very high risk, $< 2,5$ mmol/l in patients at high risk; aspirin 75-160 mg/day; moderate to vigorous physical activity ≥ 150 min/week; weight stabilization in the overweight or obese diabetic patients based on calorie balance; weight reduction in subjects with impaired glucose tolerance to prevent development of diabetes; dietary habits – fat intake $< 35\%$ of dietary energy, saturated fat $< 10\%$, monounsaturated fatty acids $> 10\%$ of dietary energy; fiber intake > 40 g/day (or 20g/1000 Kcal/day); obligatory smoking cessation.

KEY WORDS: diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiovascular risk, dyslipidemia, arterial hypertension, heart failure, stroke

Захарният диабет и предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са сърдечно-съдови рискови фактори. Над 60% от хората със захарен диабет тип 2 имат сърдечно-съдово заболяване. Сърдечно-съдовите заболявания са причина за над 50% от смъртността при диабет (8, 12, 15, 25).

От друга страна, много пациенти с коронарна артериална болест са с диабет или предиабет.

Нарастващото осъзнаване на силната връзка между захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания е причина Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация за изучаване на диабета да обединят усилията си за създаване на съвместни препоръки за поведение при захарен диабет, предиабет и сърдечно-съдови заболявания през 2013г. (25). Трябва да се има предвид, че първият вариант на тези препоръки е публикуван през 2007г. Настоящите препоръки са разработени с цел подпомагане на здравните специалисти при вземане на решения на базата на медицина на доказателствата, както и за подобряване на качеството на клиничната практика и грижите за пациентите в Европа. Те са предназначени за контрол на съчетанието на сърдечно-съдово заболяване (или риск за сърдечно-съдово заболяване) и захарен диабет, а не за контрол на всяко от заболяванията поотделно.

Хипергликемия и сърдечно-съдов риск

Връзката между хипергликемията и сърдечно-съдовите заболявания трябва да се разглежда като континуум (8,12). Установена е линейна зависимост между нивото на постпрандиалната кръвна захар и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Постпрандиалната хипергликемия предсказва повишен сърдечно-съдов риск дори и при нормални нива на глюкозата на гладно. Проучвания, сравняващи връзката на трите основни показатели за гликемичен контрол (кръвна захар на гладно, постпрандиална кръвна захар и HbA_{1c}) със сър-

дечно-съдовия риск са показали, че най-силна е връзката с постпрандиалната кръвна захар и че рискът, свързан с кръвната захар на гладно и HbA_{1c} не е значим след контролиране по отношение на ефекта на постпрандиалната кръвна захар.

Рискът от сърдечно-съдови заболявания при лица с установен захарен диабет е два до три пъти по-висок при мъже и три до четири пъти по-висок при жени в сравнение с хора без диабет.

Най-честата причина за смърт сред възрастното население с диабет в Европа е коронарната артериална болест, като рискът при диабет е два до три пъти по-висок спрямо хората без диабет. Съчетанието на диабет и коронарна болест идентифицира пациентите с особено висок риск от коронарна смърт (25).

Рискът от мозъчно-съдова заболеваемост и смъртност също се увеличава от захарния диабет, но няма достатъчно информация относно честотата на асимптоматичен диабет сред пациенти с мозъчен инсулт.

Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с предиабет и захарен диабет

Пациентите със захарен диабет трябва да се класифицират като пациенти с висок или много висок сърдечно-съдов риск на базата на наличието на съпътстващи рискови фактори и органно увреждане:

- Висок риск – захарен диабет без наличие на друг сърдечно-съдов рисков фактор или органно увреждане
 - Много висок риск – захарен диабет и наличие на поне един друг сърдечно-съдов рисков фактор или органно увреждане
- При оценка на сърдечно-съдовия риск трябва да се изследва екскрецията на албумин с урината.

Не се препоръчва оценка на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет с помощта на рискови индекси, разработени за общата популация. За пациенти със захарен диабет са разработени няколко рискови индекси – UKPDS, Шведски национален диа-

бетен регистър, Фрамингамски рисков индекс за инсулт, рисков индекс на базата на проучването ADVANCE (17,25,26). Метаанализ на 17 рискови индекси показва, че използването на рискови индекси, специално създадени за хора с диабет, не води до точна оценка на сърдечно-съдовия риск при тях, тъй като те показват добри резултати при популациите, при които са разработени, но при други популации е необходимо валидиране.

Превенция на сърдечно-съдови заболявания при захарен диабет

Промяна в начина на живот

Препоръки за хранителен режим:

- Белтъци – 10-20% от общия енергиен внос, по-нисък прием при нефропатия
 - Въглехидрати – 45-60% от общия енергиен внос – препоръчват се богати на фибри храни и храни с нисък гликемичен индекс
 - Мазнини – < 35% от общия енергиен внос (при наднормено телесно тегло < 30%)
 - Наситени и трансненаситени мастни киселини – <10% от енергийния внос (< 8% при повишен LDL холестерол)
 - Мононенаситени мастни киселини – 10-20% от общия енергиен внос при условие, че общият прием на мазнини е < 35% от общия енергиен внос
 - Полиненаситени мастни киселини – до 10% от общия енергиен внос
 - Транс мастни киселини – < 1% от общия енергиен внос
 - Холестерол – < 200 mg дневно (по-нисък прием при повишен LDL холестерол)
 - Фибри – > 40 g/дневно (или 20 g/1000 kcal/дневно), като половината трябва да са разтворими; препоръчва се прием на ≥ 5 порции богати на фибри зеленчуци или плодове и ≥ 4 порции варива седмично; препоръчват се пълнозърнести и богати на фибри зърнени храни
 - Алкохол – в умерени количества, които не надвишават 2 чаши или 20 g/дневно за мъже и една чаша или 10 g/дневно за жени
- При захарен диабет не се препоръчва

допълнителен прием на витамини или микронутриенти с цел редуциране на сърдечно-съдовия риск (25).

За превенция на сърдечно-съдови заболявания при захарен диабет се препоръчва провеждане на умерена до интензивна физическа активност ≥ 150 минути/седмично; препоръчват се аеробни упражнения и упражнения срещу съпротивление (12). При всички хора със захарен диабет и пре-диабет се препоръчва структуриран подход за спиране на тютюнопушенето (25).

Гликемичен контрол

Има доказателства, че ниво на HbA_{1c} < 7,0% е свързано със снижение на риска от микросъдови усложнения; доказателствата по отношение на прицелно ниво на HbA_{1c} свързано с редуциране на макросъдовия риск, са по-малко убедителни.

Метаанализ на проучванията VADT, ACCORD и ADVANCE показва, че снижение на HbA_{1c} с около 1% води до снижение на релативния риск по отношение на нефатален миокарден инфаркт с 15% при липса на сериозен ефект върху инсултите и общата смъртност. Най-голяма полза от интензивен гликемичен контрол е наблюдавана при пациенти с малка давност на диабета, нисък изходен HbA_{1c} и без анамнеза за сърдечно-съдово заболяване. Проучванията DCCT и UKPDS доказват, че гликемичният контрол е важен за намаляване на макросъдовите усложнения на захарния диабет в дългосрочен план, и че ранният гликемичен контрол е от голямо значение (метаболитна памет) (5).

Най-общо се препоръчва прицелно ниво на HbA_{1c} < 7,0% с цел намаляване на риска от микросъдови увреждания, както и за превенция на сърдечно-съдови заболявания при захарен диабет тип 1 и тип 2 (8,16). Има доказателства от големи клинични проучвания за оценка на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет тип 2, че не всеки пациент има полза от агресивен контрол на кръвната захар, поради което прицелното ниво на HbA_{1c} трябва е индивидуализирано (16).

По-ниско прицелно ниво на HbA_{1c} (6,0–6,5%) се препоръчва при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно-съдово заболяване и, ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията.

По-високи прицелни стойности на HbA_{1c} (7,5–8,0%) са подходящи за пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания, както и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности, въпреки интензивно обучение и приложение на различни глюкозо-понижаващи препарати, включително и инсулин (16).

Препоръчва се прицелно ниво на плазмена глюкоза на гладно < 7,2 mmol/l и на постпрандиална глюкоза < 9,0-10,0 mmol/l. Когато целта е постигане на близки до нормалните нива на плазмена глюкоза, трябва да се контролира нивото на постпрандиалната кръвна захар, а не само нивото на кръвната захар на гладно. Въпреки че постпрандиалната хипергликемия е свързана с повишена честота на сърдечно-съдови събития, все още е спорно дали целите на лечението, отнасящи се до контрол на постпрандиалната кръвна захар, са свързани с допълнителни сърдечно-съдови ползи (25). Препоръчва се включване на глюкозопонижаваща терапия на индивидуална основа, съобразена с давността на диабета, възрастта на пациента и съпътстващите заболявания (16). Въпросът за сърдечно-съдовата безопасност на глюкозо-понижаващите средства е от изключително голямо значение. Проучването UKPDS показва значимо снижение на случаите с миокарден инфаркт и на смъртността при приложение на метформин. Има данни от проучването PROACTIVE, че пиоглитазон намалява значимо вторичната крайна цел – обща смъртност, фатален миокарден инфаркт и инсулт, но тъй като не е постигната статистическа значимост по отношение на първичната крайна цел, интерпретацията

на тези резултати е спорна. Приложението на пиоглитазон е свързано със задръжка на течности, което води до периферни отоци и влошаване на налична сърдечна недостатъчност. Проучването STOP-NIDDM установява, че акарбоза намалява броя на сърдечно-съдовите събития и сърдечно-съдовата смъртност при лица с нарушен глюкозен толеранс. В ход са редица проучвания за оценка на дългосрочната безопасност на инкретин-базираната терапия.

При захарен диабет тип 1 златният стандарт е лечение с инсулин, съчетан с адекватен хранителен режим и самоконтрол на кръвната захар.

Артериално налягане

Артериална хипертония се среща по-често при пациентите със захарен диабет тип 1 в сравнение с общата популация (49% от участниците в DCCT/EDIC); над 60% от пациентите със захарен диабет тип 2 са с артериална хипертония. При съчетание на захарен диабет и артериална хипертония се препоръчва контрол на артериалното налягане с цел намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (7,25).

Основна цел на лечението на артериалната хипертония при захарен диабет е снижение на артериалното налягане < 140/85 mmHg (7, 8, 25). Трябва да се има предвид, че допълнителното снижение може да е свързано с повишен риск от сериозни странични ефекти, особено при пациенти в напреднала възраст и с по-голяма давност на захарния диабет. При пациенти с хипертония и нефропатия с албуминурия се препоръчва снижение на систолното артериално налягане < 130mmHg (7,25).

Промяна в начина на живот, включваща ограничение на приема на сол и намаляване на телесното тегло, е в основата на терапевтичния подход при артериална хипертония и захарен диабет; в болшинството от случаите, обаче, това не е достатъчно за постигане на контрол на артериалното налягане (7,19).

За постигане на прицелното ниво на артериалното налягане при повечето па-

циенти е необходима комбинация от медикаменти.

При лечение на артериалната хипертония при захарен диабет, особено при пациенти с повишен сърдечно-съдов риск, се препоръчва приложение на блокер на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) – АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ).

Едновременно приложение на АСЕ-инхибитор и АРБ трябва да се избягва, тъй като комбинирането на два блокера на РААС не показва допълнителна полза, а е свързано с повече странични ефекти (ONTARGET).

Може да се прилагат всички налични класове антихипертензивни медикаменти, но при наличие на албинурия трябва задължително да се включи АСЕ-инхибитор или АРБ.

За постигане на адекватен контрол на артериалното налягане често е необходимо комбиниране на блокер на РААС с калциев антагонист или диуретик

Препоръчва се прием на антихипертензивни медикаменти вечер преди сън, тъй като пациентите със захарен диабет обичайно имат високо артериално налягане през нощта.

Комбинацията на бета-блокери и тиазидни диуретици трябва да се избягва като средство на първи избор при хипертония и захарен диабет (7, 8, 19, 25).

Контрол на дислипидемия

Дислипидемията е главен сърдечно-съдов рисков фактор. При пациенти със захарен диабет тип 1 с добър гликемичен контрол обичайно се наблюдават нормални нива на триглицериди и нормален, дори повишен HDL холестерол; може да са налице, обаче, потенциално атерогенни качествени промени в LDL и HDL холестерола. За захарен диабет тип 2 е характерна атерогенна дислипидемия – повишени нива на триглицеридите на гладно и постпрандиално, повишен аполипопротеин В и малки плътни LDL частици и ниски HDL холестерол и апо А.

Повишеният LDL холестерол и ниският HDL холестерол са важни рискови фактори

за сърдечно-съдови заболявания при хора със захарен диабет. Има доказателства за ролята на ниското ниво на HDL холестерол като независим сърдечно-съдов рисков маркер дори при пациенти с нормални нива на LDL холестерол. Данни от редица проучвания показват наличие на причинна връзка между повишени триглицериди и нисък HDL холестерол и сърдечно-съдов риск.

Статините са първо средство на избор за снижаване на LDL холестерола при захарен диабет. Полза от приложение на статин по отношение снижение на сърдечно-съдовите събития е наблюдавана във всички анализи на големи рандомизирани проучвания както при хора с диабет, така и при недиабетици, като абсолютната полза при хора с диабет е по-голяма с оглед на техния по-висок риск (21). При приложение на статини е наблюдавано сходно снижение на риска от сърдечно-съдови инциденти при захарен диабет тип 1 и тип 2.

Приложение на статин се препоръчва при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 с много висок риск (с документирано сърдечно-съдово заболяване, тежко хронично бъбречно заболяване или с наличие на един или повече сърдечно-съдови рискови фактори и/или органно увреждане) като целта е постигане на прицелно ниво на LDL холестерол <1,8 mmol/l или снижение с поне $\geq 50\%$ на LDL холестерола, ако това прицелно ниво не може да бъде постигнато (4, 24, 25).

Препоръчва се приложение на статин при пациенти със захарен диабет тип 2 с висок риск (без други сърдечно-съдови рискови фактори и без органно увреждане), като целта е постигане на ниво на LDL холестерол < 2,5 mmol/l.

Статин трябва да се има предвид и при пациенти със захарен диабет тип 1 с висок риск независимо от нивото на LDL холестерол – например при наличие на бъбречно увреждане (4, 24, 25).

Установено е, че приложението на статини е безопасно и се понася добре. Въпреки наблюдавания повишен риск от новопоявил се захарен диабет, FDA счита, че

ползата от снижението на сърдечно-съдовите инциденти определено надвишава този нисък риск.

Трябва да се има предвид постигане на вторична цел по отношение на не-HDL холестерол – < 2,6 mmol/l при пациенти с много висок риск и < 3,3 mmol/l – при пациенти с висок риск.

Преди добавяне на друг липидопонижаващ медикамент трябва да се интензифицира терапията със статин.

Пациентите със захарен диабет тип 2, постигнали прицелното ниво на LDL холестерол, остават с висок сърдечно-съдов риск, като този остатъчен риск е свързан с редица фактори – повишени триглицериди, нисък HDL холестерол и малки плътни LDL частици. Високите нива на триглицериди са свързани с повишен риск от остър панкреатит и полиневропатия. Метаанализи са потвърдили благоприятния ефект на фибрати върху големи сърдечно-съдови събития, но не и върху сърдечно-съдовата смъртност, като тези ефекти са свързани със снижение на нивото на триглицеридите. Омега-3 мастни киселини (2–4 g/дневно) може да се използват за снижаване нивото на триглицеридите; няма доказателства за сърдечно-съдови ползи от приложението им при захарен диабет. При пациенти с повишени триглицериди се препоръчва промяна в начина живот, ограничаване на приема на алкохол, подобрене на гликемичния контрол, фибрати (25).

Статините могат безопасно да се комбинират с фенофибрат.

Повишаването на нивото на HDL холестерола с цел превенция на сърдечно-съдово заболяване не е подкрепено с доказателства. Възможностите за повишаване нивото на HDL холестерол са ограничени – промяна в начина живот чрез спиране на тютюнопушенето, повишена физическа активност, редукция на тегло и намален прием на бързорезорбиращи се въглехидрати. Не се препоръчва приложение на медикаменти за повишаване нивото на HDL холестерола с цел превенция на сърдечно-съдово заболяване при захарен диабет тип 2.

Контрол на тромбоцитна функция

Активирането на тромбоцитите играе важна роля за отключването и прогресирането на атеротромбозата при захарен диабет, като е установено, че причина за това е хипергликемията.

Не се препоръчва приложение на аспирин за първична профилактика при пациенти със захарен диабет с нисък сърдечно-съдов риск. Антитромбоцитна терапия за първична профилактика може да се има предвид при възрастни пациенти със захарен диабет и 10-годишен риск от сърдечно-съдови инциденти > 10% (3, 22, 23).

Аспирин в дневна доза 75-160 mg се препоръчва за остра терапия на исхемични синдроми, както и за вторична профилактика при захарен диабет.

Аспирин е свързан с повишение на риска от екстракраниални (предимно гастроинтестинални) кръвоизливи с 55% както при хора с диабет, така и при хора без диабет.

Клопидогрел (необратим блокер на АДФ рецептор P2Y12) осигурява добра алтернатива за пациенти, които не понасят аспирин. Клопидогрел в доза 75 mg веднъж дневно осигурява допълнителен кардиопротективен ефект при комбиниране с ниска доза аспирин (75–160 mg веднъж дневно) при пациенти със захарен диабет и остър коронарен синдром за период от една година и при пациенти, подложни на перкутанна коронарна интервенция (продължителността на терапията зависи от типа на стента). При пациенти с PCI по повод на остър коронарен синдром трябва да се дава предпочитание на по-ефективни P2Y12 блокери – прасугрел и тикагрелор (3, 22, 23, 25).

Коронарна артериална болест и захарен диабет

Захарният диабет е свързан с по-лоша прогноза при пациенти с остра и стабилна коронарна артериална болест, като това се наблюдава и при пациенти с новооткрит захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс.

При всички пациенти със сърдечно-съдово

заболяване без известни отклонения в глюкозния толеранс, се препоръчва провеждане на изследвания за оценка на глюкозния толеранс с цел определяне на нивото на риска и адаптиране на терапията. Диагноза може да се постави чрез измерена повишена плазмена глюкоза на гладно или повишено ниво на HbA_{1c}, но и нормалните стойности на тези показатели на изключват наличието на отклонения (25, 28). Най-подходящ скринингов метод е оралният глюкозо-толерансен тест (ОГТТ), който не трябва да се провежда по-рано от 4-5 дни след острия коронарен инцидент с цел максимално избягване на фалшиво положителен резултат (25).

При пациенти със захарен диабет и остър коронарен синдром трябва да се прилага терапия с бета-блокери с цел намаляване на смъртността и болестността. ACE-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери, както и статини и аспирин са показани при пациенти със захарен диабет и коронарна артериална болест с цел намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти. В допълнение към аспирин при пациенти със захарен диабет и остър коронарен синдром се препоръчва приложение на тромбоцитни P2Y₁₂ рецепторни инхибитори. При пациенти със захарен диабет и остър коронарен синдром за постигане на адекватен гликемичен контрол може да се

Таблица 1. Цели на терапевтичния подход при пациенти със захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс и коронарна артериална болест

Артериално налягане (mmHg) - при нефропатия	< 140/85 mmHg <130 mmHg
Гликемичен контрол – HbA_{1c} (%)	< 7,0% < 6,5-6,9% на индивидуална основа
Липиден профил – LDL холестерол	< 1,8 mmol/l или снижение с поне 50% – при много висок риск < 2,5 mmol/l – при висок риск
Тромбоцитно стабилизиране	Аспирин 75-160 mg дневно при захарен диабет и сърдечно-съдово заболяване
Тютюнопушене	Задължително спиране
Пасивно пушене	Не
Физическа активност Телесно тегло	Умерена до интензивна ≥150 мин/седмично Стабилизиране на теглото при захарен диабет с наднормено тегло/затлъстяване на базата на баланс на калорийния внос; редукция на теглото при НГТ с цел превенция на развитие на захарен диабет тип 2
Хранителни навици Прием на мазнини – % от енергийния внос – общо – наситени мастни киселини – мононенаситени мастни киселини фибри	<35% <10% >10% >40 g/дневно (или 20g/1000kcal дневно)

имат предвид различни глюкозо-понижаващи медикаменти.

Оптималното медикаментозно лечение е средство на избор при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и захарен диабет. Има данни, че една четвърт от процедурите за реваскуларизация се провеждат при хора със захарен диабет. Коронарен артериален байпас (CABG) се препоръчва при пациенти със захарен диабет с многосъдова или комплексна (SYNTAX индекс >22) коронарна артериална болест с цел осигуряване на преживяемост без големи сърдечно-съдови инциденти. Перкутанна коронарна интервенция (PCI) може да се има предвид за контрол на симптомите като алтернатива на CABG при пациенти със захарен диабет и по-малко комплексна многосъдова коронарна артериална болест (SYNTAX индекс \leq 22), които са показани за реваскуларизация. Препоръчва се използване на стентове, излъчващи медикаменти (DES).

Плазменият полуживот на метформин е 6,2 часа и няма достатъчно научни доказателства в подкрепа на практиката за преустановяване на приема му 24 до 48 часа преди коронарна ангиография или PCI с оглед на потенциален риск от лактацидоза. Последните препоръки са по-малко ограничаващи - вместо преустановяване на метформин преди процедурата се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция при всички пациенти на метформин след коронарна ангиография/PCI. При влошаване на бъбречната функция се препоръчва преустановяване на лечението за 48 часа или до възстановяване на бъбречната функция до изходното ниво.

Сърдечна недостатъчност и захарен диабет

Захарен диабет тип 2 е главен независим рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност - наблюдава се при 12-30% от пациентите със сърдечна недостатъчност, като този процент нараства с възрастта (20). Това подчертава необходимо-

стта от търсене на признаци и симптоми на увредена миокардна функция при пациенти със захарен диабет тип 2. Независими рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност при захарен диабет са висок HbA_{1c}, висок ИТМ, напреднала възраст, коронарна артериална болест, ретинопатия, нефропатия, лечение с инсулин, терминална бъбречна недостатъчност, нефропатия, албуминурия, давност на диабета. Съчетанието на захарен диабет и сърдечна недостатъчност е с неблагоприятна прогноза. Въведено е понятие диабетна кардиомиопатия, която се характеризира с увредена диастолна функция (25).

Медикаментозната терапия на систолната сърдечна недостатъчност включва ACE-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер, бета-блокер и минералкортикоиден рецепторен антагонист. Обичайно се комбинират с диуретик (препочита се бримков диуретик, а не тиазиден), като може да се добави и ивабрадин. ACE-инхибиторите са показани при пациенти със захарен диабет тип 2 и систолна сърдечна недостатъчност, тъй като подобряват симптомите и намаляват хоспитализациите и смъртността. Ангиотензин-рецепторните блокери имат сходни ефекти с ACE-инхибиторите при сърдечна недостатъчност и могат да се използват като алтернативна терапия при пациенти с непереносимост и странични ефекти към ACE-инхибитори. В допълнение към ACE-инхибитор/АРБ при всички пациенти със систолна сърдечна недостатъчност (левокамерна фракция на изтласкване \leq 40%), трябва да се включи бета-блокер с цел намаляване на смъртността и хоспитализациите. Препочитат се метопролол сукцинат, бисопролол, карведилол. Ниска доза минералкортикоиден рецепторен антагонист се препоръчва при всички пациенти с персистиращи симптоми (NYHA II-IV) и левокамерна фракция на изтласкване \leq 35%. Не е наблюдавана разлика по отношение на ефекта върху смъртността на спиронолактон и еплеренон при пациенти с и без захарен диабет и сърдечна недостатъч-

ност. Ивабрагин може да се добави към лечение с оптимално толерирани дози АСЕ-инхибитор/АРБ, бета-блокери и минералкортикоиден рецепторен антагонист при пациенти със захарен диабет тип 2 със синусов ритъм, сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване < 40%, които имат персистиращи симптоми (NYHA II-IV) и сърдечна честота >70 удара/минута (25).

Препоръчва се и немедикаментозна терапия – сърдечна ресинхронизация, имплантируем кардиовертер дефибрилатор (6).

Метформин по-рано бе противопоказан при сърдечна недостатъчност поради риск от лактацидоза. Наблюдавано е, обаче, че метформин е свързан с по-ниска смъртност и по-малко хоспитализации при сърдечна недостатъчност и захарен диабет (1). Тиазолидиниони не трябва да се прилагат при пациенти със сърдечна недостатъчност поради задръжката на натрий и увеличаване на плазмения обем, което може да влоши или да провокира сърдечна недостатъчност. Данните относно ефект на инкретин-базираната терапия върху сърдечна недостатъчност са ограничени. Не е наблюдавана връзка между лечение с инсулин и смъртност и хоспитализации за сърдечна недостатъчност (25).

Аритмия, предсърдно мъждене, внезапна сърдечна смърт и захарен диабет

Захарен диабет се наблюдава при 13% от хората с предсърдно мъждене. Пациентите с предсърдно мъждене са със значително повишен риск от инсулт и два пъти по-висока сърдечно-съдова смъртност в сравнение с пациенти със синусов ритъм. Съчетанието на захарен диабет и предсърдно мъждене е свързано с повишен риск от обща и сърдечно-съдова смъртност, инсулт и сърдечна недостатъчност (2,10). Ето защо при пациенти със захарен диабет трябва да се провежда скрининг за предсърдно мъждене, тъй като е свързано с повишена болестност и смъртност (25).

Изборът на антиромботична терапия трябва да се базира на абсолютния риск от инсулт/тромбоемболизъм и кървене. Оралните антикоагуланти са ефективни за първична и вторична профилактика на инсулт при захарен диабет. При захарен диабет и предсърдно мъждене (пароксизмално или постоянно) се препоръчват антагонисти на витамин К и някои нови антикоагуланти – директни тромбинови инхибитори (дабигатран етексилат) и инхибитори на фактор Ха (ривароксабан, апиксабан), ако не са противопоказани. Аспирин не се препоръчва за превенция на тромбоемболична болест при захарен диабет и предсърдно мъждене, но при пациенти, които не са в състояние или не желаят да използват други антикоагуланти, може да се има предвид комбинация на аспирин и клопидогрел. При назначаване на антиромботична терапия при пациенти с предсърдно мъждене и захарен диабет трябва да се прави оценка на риска от кървене. При приложение на антагонисти на витамин К, оптималното INR за превенция на инсулт и системен емболизъм е в границите между 2,0–3,0. Не се препоръчват комбинации на антагонисти на витамин К и тромбоцитни антиагреганти, тъй като не водят до допълнителен благоприятен ефект върху исхемични инсулти, а увеличават случаите на кървене (25).

Внезапната сърдечна смърт е отговорна за около 50% от случаите на сърдечно-съдова смърт. В болшинството от случаите се дължи на камерни тахикардии, често отключени след остър коронарен синдром (29). Внезапната сърдечна смърт е главна причина за смъртност при пациенти със захарен диабет (18). Различните степени на отклонения в глюкозния толеранс (преддиабет и захарен диабет) са свързани с повишен риск от внезапна сърдечна смърт. Захарният диабет увеличава 3-4 пъти риска от внезапна сърдечна смърт във всички възрастови групи, като този риск е по-висок при жени.

Необходимо е провеждане на скрининг за рискови фактори за внезапна сърдечна

смърт – микросъдова болест (ретинопатия, албуминурия), сърдечна автономна невропатия, удължен QTc интервал, коронарна артериална болест, хипогликемия. Имплантируеми кардиовертери дефибрилатори се препоръчват при пациенти със захарен диабет и исхемична кардиомиопатия с левокамерна фракция на изтласкване <35% и при ресусцитирани от камерно мъждене или трайна камерна тахикардия (25). При пациенти със сърдечна недостатъчност и след остър миокарден инфаркт се препоръчва включване на бета-блокери с цел превенция на внезапна сърдечна смърт.

Периферна съдова болест и захарен диабет

Периферната съдова болест представя атеросклеротични лезии на екстракраниалните каротидни и вертебрални съдове, съдовете на горните и долните крайници, мезентериалните и бъбречните артерии.

Захарният диабет е рисков фактор за развитие на атеросклероза на всички съдове, но особено на артериите на долните крайници (увеличава риска 2-4 пъти) и на каротидните артерии. Важни рискови фактори за артериална болест на долните крайници са тютюнопушенето, захарният диабет (давност и тежест) и артериалната хипертония. Пациентите със захарен диабет подлежат на ежегоден скрининг за периферна съдова болест на различни съдове (27). Пациентите с периферна съдова болест трябва да приемат липидопонижаваща, антихипертензивна и антитромбоцитна терапия и да поддържат оптимален гликемичен контрол.

Артериална болест на долните крайници

Запушванията на съдове при пациенти със захарен диабет често са локализирано дистално и типични лезии се наблюдават в поплитеалните артерии и съдовете в долната част на краката. Честотата на артериалната болест на долните крайници нараства с увеличаване на възрастта и давността на диабета. При много пациен-

ти артериална болест на долните крайници е налице още при диагностициране на диабета. Артериалната болест на съдовете на долните крайници може да прогресира до язви на стъпалото, гангрена или дори до ампутация на част от засегнатия крайник. Захарният диабет е отговорен за около 50% от нетравматичните ампутации на долни крайници, като тригодишната преживяемост след ампутация е под 50% (27). Диагнозата се поставя чрез анамнеза (клубикация, слабост, болки, крампи при ходене и бързо облекчаване на симптомите при покой), палпация на пулсациите на периферните артерии, оглед на стъпалата. Препоръчва се измерване на индекс глезен/ръка, като индекс < 0,9 подсказва периферна съдова болест, особено при наличие на симптоми или липсващи пулсации. Индекс < 0,8 показва периферна съдова болест независимо от наличието на симптоми. Чувствителността на този индекс нараства след физическа активност. Индекс > 1,4 показва лошо компресирани съдове в резултат на твърди артериални стени (медуокалциноза) (14). При всички пациенти със захарен диабет се препоръчва ежегоден скрининг за установяване на периферна съдова болест и измерване на индекс глезен/ръка за диагноза на артериална болест на долните крайници.

Превенцията на артериална болест на долните крайници включва промяна в начина на живот – контрол на телесното тегло, спиране на тютюнопушенето, физическа активност, както и контрол на рисковите фактори – хипергликемия, дислипидемия, артериална хипертония (25). Терапията включва лечение на рисковите фактори, както и реваскуларизация (9). Всички пациенти с диабет и периферна съдова болест, които са пушачи, трябва да бъдат съветвани да преустановят тютюнопушенето. При пациенти с периферна съдова болест и захарен диабет се препоръчва приложение на статини и прицелно ниво на LDL холестерол < 1,8 mmol/l или снижение с $\geq 50\%$, когато прицелното ниво не може да бъде постигнато. При перифер-

ферна съдова болест и захарен диабет се препоръчва поддържане на артериалното налягане <140/85 mm Hg. Антитромбоцитна терапия се препоръчва при всички пациенти със симптоматична периферна съдова болест и захарен диабет при липса на противопоказания (25).

Мозъчно-съдова болест и захарен диабет

Мозъчно-съдовата болест е една от водещите причини за болестност и смъртност в Европа. Захарният диабет е независим рисков фактор за исхемичен мозъчен инсулт, като честотата му е 2,5-3,5 пъти по-висока при хора с диабет спрямо недиабетици (25). Микроваскуларните усложнения допълнително увеличават риска от мозъчен инсулт. Въпреки, че захарният диабет повишава риска от развитие на каротидна артериална болест, наличието му не променя обичайния диагностичен и терапевтичен подход. Трябва да се има предвид, че само около 20% от всички исхемични инсулти са свързани със стеноза на каротидните артерии. Вероятността за повторен инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение е висока при пациенти, преживели инцидент. За оценка на стенозата на каротидните артерии е показано приложение на дуплекс ултрасонография, компютърна томографска ангиография и магнитен резонанс. Лечението зависи от наличието на симптоми, тежестта на лезиите, прогнозата по отношение на 5-годишна преживяемост и изхода от реваскуляризиращите процедури (25).

Каротидната ендартериектомия има редица предимства пред консервативната терапия при пациенти със симптоматична каротидна артериална болест, докато ролята на реваскуляризацията при асимптоматични пациенти не е напълно изяснена. Резултатите от приложението на ендартериектомия и каротидно стентирание са се подобрили с времето, което налага преоценка на ролята на реваскуляризацията при тези пациенти.

За профилактика на мозъчен инсулт е необходим мултифакторен подход – контрол на хипертонията, дислипидемията, микроалбуминурията, хипергликемията и приложение на тромбоцитен антиагрегант.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Aguilar D., W. Chan, B. Bozkurt et al.** Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*, 4, 2011, 53–58.
2. **Camm A.J., P. Kirchhof, G.Y. Lip et al.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2010, 2369–2429.
3. **Baigent C., L. Blackwell, R. Collins et al.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373, 2009, 1849–1860.
4. **Catapano A.L., Z. Reiner, G. De Backer et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 217 (Suppl 1), 2011, S1–S44.
5. **Ceriello A., M.A. Ihnat, J.E. Thorpe.** Clinical review 2: The „metabolic memory“: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2009, 410–415.
6. **Dickstein K., P.E. Vardas, A. Auricchio et al.** 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*, 12, 2010, 1143–1153.
7. **ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension** 10.1093/eurheartj/ eht151. *Eur Heart J*, 2013.
8. Executive summary: Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care*, 36(Suppl 1), 2013, S4–S10.
9. **Farkouh M.E., M. Domanski, L.A. Sleeper et al.** Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Eng J Med*, 367, 2012, 2375–2384.
10. **Fuster V., L. Ryden, D.S. Cannon et al.** ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 27, 2006, 1979–2030.
11. **Gaede P., P. Vedel, N. Larsen et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*, 348, 2003, 383–393.

КНИГОПИС/REFERENCES

12. **Graham I., D. Atar, K. Borch-Johnsen et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 28, 2007, 2375-2414.
13. **Griffin S.J., K. Borch-Johnsen, M.J. Davies et al.** Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet*, 378, 2011, 156-167.
14. **Hanssen N.M., M.S. Huijberts, C.G. Schalkwijk et al.** Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*, 35, 2012, 1731-1735.
15. **International Diabetes Federation 2011.** Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
16. **Inzucchi S.E., R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55, 2012, 1577-1596.
17. **Kengne A.P., A. Patel, M. Mare et al.** On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18, 2011, 1-6.
18. **Kucharska-Newton A.M., D.J. Couper, J.S. Pankow et al.** Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol*, 47(Suppl 1), 2010, 161-168.
19. **Mancia G., G. De Backer, A. Dominiczak et al.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28, 2007, 1462-1536.
20. **McMurray J.J., S. Adamopoulos, S.D. Anker et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 33, 2012, 1787-1847.
21. **Mihaylova B., J. Emberson, L. Blackwell et al.** The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380, 2012, 581-590.
22. **Nicolucci A., G. De Berardis, M. Sacco et al.** AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*, 28, 2007, 1925-1927.
23. **Patrono C., F. Andreotti, H. Arnesen et al.** Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 32, 2011, 2922-2932.
24. **Reiner Z., A.L. Catapano, G. De Backer et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 32, 2011, 1769-1818.
25. **Rydén L., P. Grant, S. Anker et al.** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013, doi:10.1093/eurheartj/eh108.
26. **Stevens R.J., V. Kothari, A.I. Adler et al.** The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*, 101, 2001, 671-679.
27. **Tendera M., V. Aboyans, M.L. Bartelink et al.** ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32, 2011, 2851-2906.
28. **World Health Organization (WHO).** Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
29. **Zipes D.P., A.J. Camm, M. Borggrefe et al.** AACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*, 27, 2006, 2099-2140.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Д-р Цветалина Танкова

Клиника по Диабетология, Клиничен
Център по Ендокринология
Ул. „Зграбе“ № 2, София 1431, България
E mail: tankova@iname.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Tankova Tsvetalina

Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave str., Sofia 1431, Bulgaria
E mail: tankova@iname.com

Приложение на FINDRISC като средство за скрининг за метаболитен синдром и повишен риск от захарен диабет

Невена Чакърова¹, Владимир Христов², Цветалина Танкова^{1,2},
Румяна Димова¹, Малина Петкова²

1 Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София

2 Български Институт Метаболитен Синдром

Резюме

Честотата на захарен диабет тип 2 в световен мащаб нараства непрекъснато. Необходими са спешни мерки за превенция на заболяването, включващи идентифициране на лица с висок риск в популацията и ранно откриване на недиагностицираните случаи. FINDRISC е сред най-препоръчаните и утвърдени въпросници за оценка на риска от захарен диабет.

Целта на настоящото изследване е да се идентифицират лица с метаболитен синдром и висок риск за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания сред неподбрана българска популация.

Материал и методи: В изследването доброволно участват 269 лица, на средна възраст $53,8 \pm 16,6$ години. Изследването включва три последователни етапа – идентифициране на лицата с висок риск посредством FINDRISC, лабораторно изследване на плазмена глюкоза на гладно и липиден профил при лицата с висок риск и консултация с ендокринолог.

Резултати: 70,6% от участниците са жени; 56,6% са на възраст над 55 години. 51,3% от идентифицираните лица с висок риск са провели лабораторен скрининг, а 8,3% са се консултирали с ендокринолог. Средната стойност на индекс FINDRISC в изследваната популация е $11,5 \pm 5,5$ точки. 44,6% от високорисковите лица имат метаболитен синдром, а 32,2% – отклонения в глюкозната хомеостаза. 63,3% от участниците са с наднормено тегло или затлъстяване; 81,3% имат повишена обиколка на талия. 36,7% от участниците са съобщили за известна хипертония, 31,1% – за първостепенен родственик със захарен диабет, 30,7% имат предшестващо установяване на повишена кръвна захар, 29,9% не консумират ежедневно плодове и зеленчуци, а 33,5% нямат физическа активност повече от 30 минути дневно. Установи се значима положителна корелация между FINDRISC и повечето изследвани показатели.

Изводи: Рискът за развитие на захарен диабет сред неподбрана българска популация, оценен посредством въпросник FINDRISC, е относително висок. С най-висока честота сред рисковите фактори за захарен диабет са антропометричните показатели за затлъстяване – ИТМ и обиколка на талия. Българите показват ниска степен на отговор към специализирани медицински дейности, свързани с профилактика и ранна диагностика на заболявания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, метаболитен синдром, превенция, FINDRISC

УВОД

В последните години в световен мащаб се обръща нарастващо внимание на епидемията от затлъстяване и свързаните с него заболявания – захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови болести. Актуалната честота на захарния диабет е 382 милиона души от световното население, като около 46% от тях са недиагностицирани. (4) Драматичното нарастване на заболяемостта от захарен диабет тип 2 е свързано с начина на живот на съвременния човек – нездравословно висококалорийно хранене, ниска физическа активност, стрес. Наблюдава се тревожна тенденция за „подмладяване“ на захарен диабет тип 2 и нарастване на честотата му в детската, юношеската и младата възрастови групи.

Метаболитният синдром представлява съвкупност от сърдечно-съдови рискови фактори, сред които основно място заемат затлъстяването от централен тип, хипертонията, дислипидемията (повишени триглицериди, намален HDL холестерол) и нарушената глюкозна регулация – предиабет и захарен диабет. Метаболитният синдром е свързан с два пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания в следващите 5 до 10 години и с пет пъти по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2. (1,2)

В условията на нарастваща епидемия от затлъстяване, диабет и сърдечно-съдови заболявания, усилията са насочени към превенцията на тези социално-значими заболявания – разработване на стратегии и национални програми за промоция на здравословния начин на живот, ранно идентифициране на лицата с висок риск, ранна диагностика и лечение на новооткритите случаи.

Първи етап от практическата реализация на подобни стратегии е идентифицирането на лицата с повишен риск в популацията. Необходимо е това да се осъществява с прости за приложение, лесно достъпни, неинвазивни и евтини средства. Големите международни организации препоръчват използването на въпросници, базирани на основните рискови фактори за

развитие на захарен диабет. (3,6) Съществуват множество разработени въпросници, като понастоящем най-наложилите се и използван в практиката е финландският въпросник FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score). Той е разработен и валидиран от Националния Институт по Обществено Здраве във Финландия и дава оценка на риска от захарен диабет в следващите 10 години. (11) FINDRISC съдържа осем въпроса, които включват информацията относно основните рискови фактори за захарен диабет – възраст, стил на живот (консумация на плодове и зеленчуци и физическа активност), прием на антихипертензивни медикаменти, фамилна обремененост за захарен диабет, предшестващо установяване на повишена кръвна захар, както и антропометрични показатели за затлъстяване (ИТМ и обиколка на талия). Степената на риска се определя от събрания брой точки, като максималният сбор е 26. (11) На базата на показаните резултати при приложението му в няколко европейски кохорти, FINDRISC е утвърден като надеждно средство за установяване на недиагностициран захарен диабет и за предикция на риска от бъдещо развитие на заболяването, като също така е установена асоциация на рисковия сбор с наличието на предиабет, метаболитен синдром и други сърдечно-съдови рискови фактори. (6) FINDRISC е валидиран в редица европейски страни и е заложен и в Европейските препоръки за превенция на захарен диабет. (6)

В съзвучие с изложените факти и тенденции, по инициатива на Българския Институт Метаболитен Синдром, на Световния ден на метаболитния синдром – 29 септември 2012 година, в столицата в пространството пред Народен театър „Иван Вазов“, се проведе скрининг за идентифициране на лица с метаболитен синдром и повишен риск за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания.

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се идентифицират лица с метаболитен

синдром и повишен риск за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания сред непобраната българска популация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В настоящото изследване участват 269 лица (190 жени и 79 мъже) на средна възраст $53,8 \pm 16,6$ години. Участието в инициативата е изцяло доброволно без предварителна селекция. Единственият изключващ критерий е наличие на вече установен захарен диабет.

Дизайнът на изследването включва три последователни етапа:

I етап – идентифициране на лицата с повишен риск

II етап – лабораторни изследвания на лицата с повишен риск

III етап – консултация със специалист ендокринолог

Използвани се следните методи:

- *анкетен метод* – лицата с повишен риск са идентифицирани посредством въпросник FINDRISC, определящ риска от развитие на захарен диабет в следващите 10 години. Максималният сбор точки от въпросника е 26, като всички участници с рисков сбор по-голям или равен на 14 точки са определени като такива с повишен риск и са насочени към следващия етап – провеждане на лабораторни изследвания.

- *антропометрични методи* – индекс на телесна маса (ИТМ) е изчислен по формулата: $\text{ИТМ} \text{ кг/м}^2 = \text{телесно тегло (кг)} / (\text{ръст-м}^2)$, като са използвани съобщените от участниците данни за техния ръст и тегло. Обиколката на талия е измерена при всички участници в хоризонталната равнина по средата между долния ръб на 12^{-мо} ребро и горния ръб на илиачните гребени.

- *лабораторни методи* – на всички участници, определени като такива с повишен риск на базата на сбора от въпросника FINDRISC, е предоставена възможността за безплатно лабораторно изследване на следните биохимични показатели – глюкоза, общ холестерол, триглицериди, HDL холестерол. Изследването е проведено сутрин на гладно в рамките на следващия един

месец след попълване на въпросника. Плазмената глюкоза е изследвана по хексокиназен метод, а показателите на липидния профил са определени ензимно-колориметрично.

- *използвани определения*

- категориите на възглехидратен толеранс са определени на базата на критериите на СЗО от 2006г. (9)

- за определяне наличието на метаболитен синдром са използвани критериите на IDF от 2005г. (8)

- *статистически методи* – статистическата обработка на данните е осъществена със статистически пакет SPSS 16.0. Използвана е дескриптивна статистика и корелационен анализ.

На всички участници с повишен риск, след провеждане на допълнителните лабораторни изследвания, е предоставена възможност за безплатна консултация със специалист ендокринолог в един от следните ендокринологични центрове – МЦ „Провита“, МЦ „Св. Лука“, Клиничен център по ендокринология и геронтология.

РЕЗУЛТАТИ

• Демографски характеристики

В крос-секционното проучване участват 269 лица. На фигура 1 е представено разпределението на участниците по възрастови групи, отговарящи на възрастовата стратификация във въпросник FINDRISC. Разпределението по пол е представено на фигура 2.

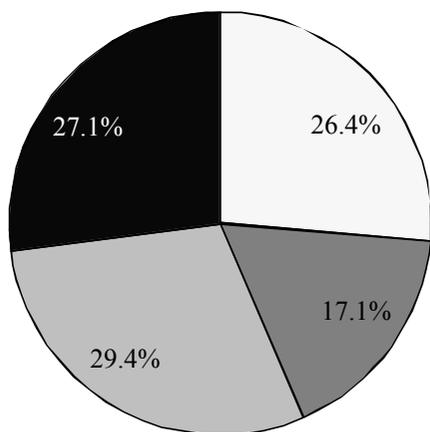
• Степен на отговор

51,3% от насочените за лабораторни изследвания пациенти, поради събран висок рисков сбор от анкетата FINDRISC, са посетили лаборатория и са провели изследване на плазмена глюкоза на гладно и липиден профил. От възможността за консултация със специалист са се възползвали 8,3%.

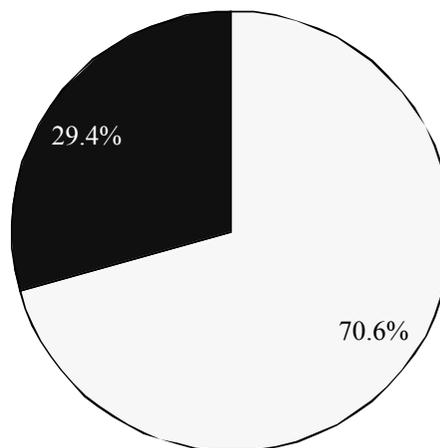
• Рискови фактори

Честотата на основните рискови фактори, включени във въпросник FINDRISC е представена на Таблица 1.

- антропометрични показатели



Фигура 1. Разпределение на участниците по възрастови групи, съответстващи на възрастовата стратификация във FINDRISC



Фигура 2. Разпределение на участниците по пол

Рисков фактор	наличие %	отсъствие %
Възраст > 45 години	73,6	26,4
ИТМ ≥ 25 кг/м ²	63,3	36,7
Обиколка на талия жени > 80 см мъже > 94 см	81,3	18,7
Физическа активност < 30 минути дневно	33,5	66,5
Липса на ежедневна консумация на плодове и зеленчуци	29,9	70,1
Прием на антихипертензивна терапия	36,7	63,3
Предшестващи отклонения в кръвната захар	30,7	69,3
Родственик с диабет - първостепенен - второстепенен	31,1 15,5	53,4

Таблица 1. Честота на основните рискови фактори за захарен диабет тип 2, включени във въпросник FINDRISC

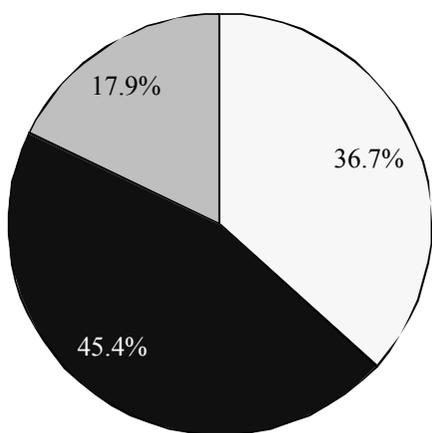
Разпределението на участниците според ИТМ и обиколка на талия е представено съответно на *фигура 3* и *фигура 4*. Според ИТМ участниците са разпределени в три групи – с нормално телесно тегло – ИТМ < 25кг/м², наднормено телесно тегло – ИТМ 25-30кг/м² и затлъстяване – ИТМ \geq 30кг/м². Разпределението по групи според обикол-

ката на талия съответства на стратификацията на риска по този показател, използвана във FINDRISC.

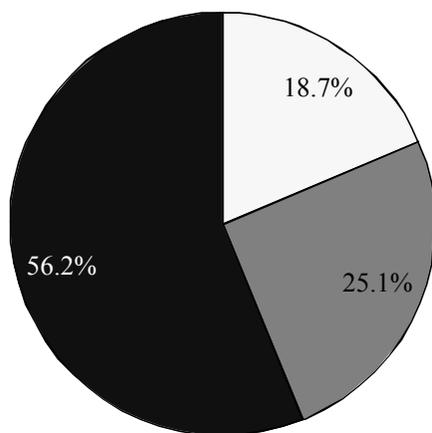
- *артериална хипертония*

36,7% от участниците са съобщили, че приемат медикаменти по повод на високо артериално налягане.

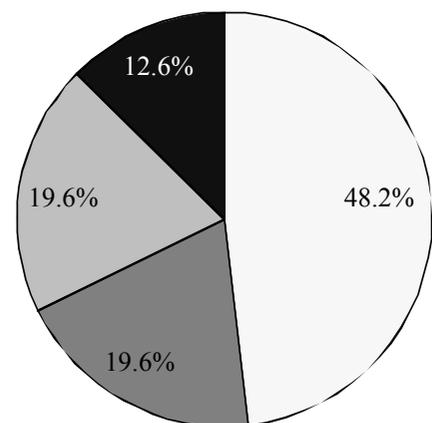
- *генетична предиспозиция*



Фигура 3. Разпределение на участниците според индекс на телесна маса (ИТМ)



Фигура 4. Разпределение на участниците според обиколката на талия, съответстващо на риска стратификация във FINDRISC



Фигура 5. Разпределение на участниците по категории според нивото на плазмена глюкоза на гладно.

Първостепенен родственик със захарен диабет имат 31,1% от преминалите лица, а второстепенен родственик – 15,5%.

– стил на живот

29,9% от анкетираните лица са съобщили, че не консумират ежедневно плодове и зеленчуци, а 33,5% – че не упражняват физическа активност повече от 30 минути дневно.

– предшестващи отклонения в нивото на кръвната захар

При 30,7% от участниците са установявани повишени нива на кръвната захар в миалото.

• **Биохимични показатели в групата изследвани лица с повишен риск**

– кръвна захар на гладно

Разпределението на изследваните лица по категории според гликемията на гладно е представено на *фигура 5*.

– серумни нива на HDL холестерол и триглицериди

Понижени нива на HDL холестерол, съобразно специфичните за пола референтни граници, се наблюдават при 33,5% от изследваните лица, а повишени нива на триглицериди – при 30,7% от участниците.

• **Метаболитен синдром**

– компоненти на метаболитен синдром

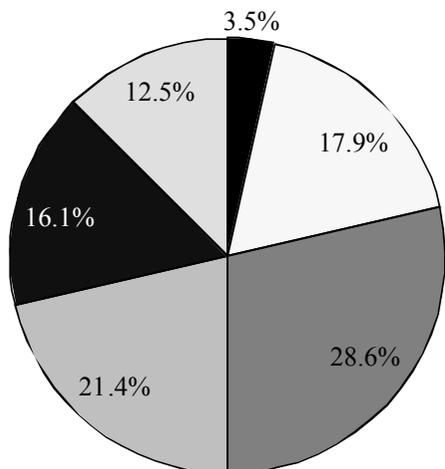
В групата лица с повишен риск, провели допълнителни лабораторни изследвания, се установява среден брой компоненти на метаболитен синдром $2,66 \pm 1,33$. На *фигура 6* е представено разпределението на изследваните лица според броя на компонентите на метаболитен синдром.

– честота на метаболитен синдром

Метаболитен синдром е налице при 44,6% от изследваните лица с висок рисков сбор.

• **Рисков сбор FINDRISC**

На *фигура 7* е представено разпределението на участниците според събрания рисков сбор от въпросник FINDRISC. Средният рисков сбор в изследваната група е $11,5 \pm 5,5$ точки. 34,2% от преминалите лица попадат в категорията на висок риск поради рисков сбор ≥ 14 точки.



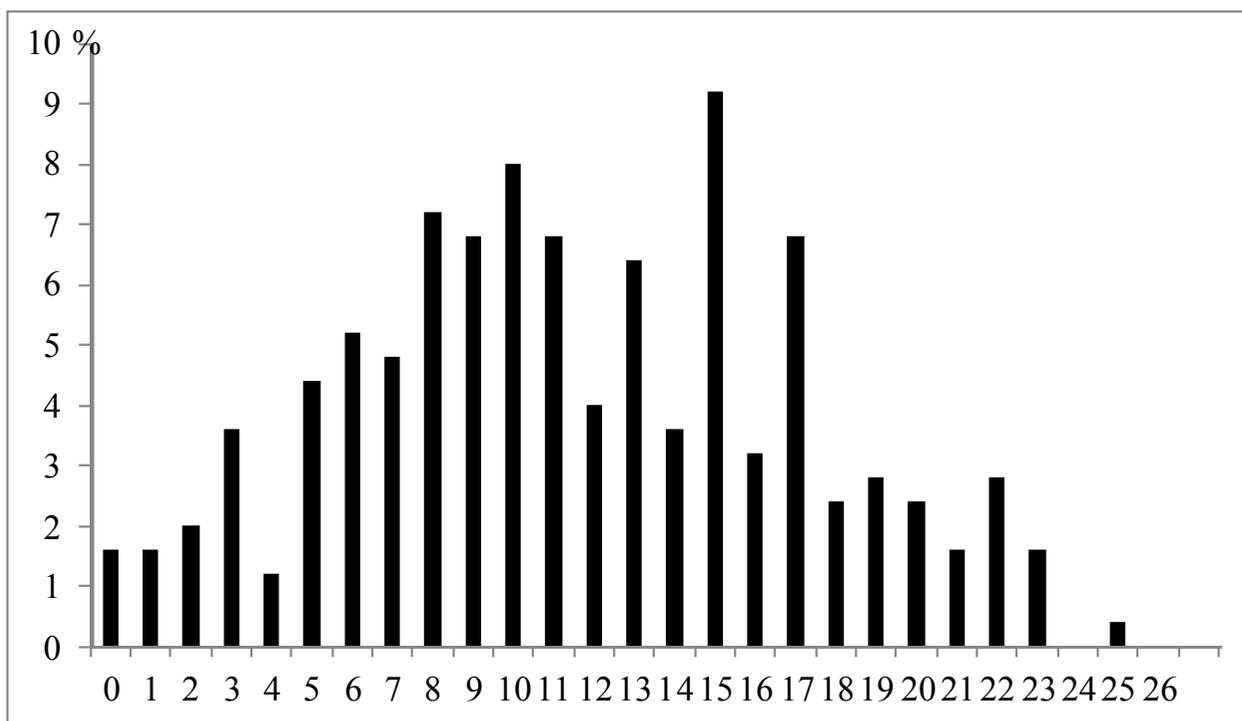
Фигура 6. Разпределение на участниците според броя на компонентите на метаболитен синдром

• Корелация на рисковия сбор FINDRISC с различни показатели

Установи се значима положителна корелация между рисковия сбор FINDRISC и изследвани демографски, антропометрични и биохимични показатели – възраст, ИТМ, обиколка на талия, кръвна захар на гладно, триглицериди и общ холестерол, както и с общия брой на компонентите на метаболитен синдром. (Таблица 2)

ОБСЪЖДАНЕ

Описаната инициатива предоставя възможност за изцяло доброволно участие с цел оценка на кардио-метаболитния риск, както и за провеждане на допълнителни биохимични изследвания и консултация със



Фигура 7. Разпределение на участниците според рисковия сбор FINDRISC. На абсцисата е представен броят точки от 0 до 26, а на ординатата – съответният процент от участниците.

специалист при лицата с висок риск.

Демографските характеристики на изследваната група определят като по-активна част от населението по отношение на подобен тип активности, целящи превенция и промоция на здравето, по-възрастното население – повече от половината от преминалите лица – 56,6%, са във

Таблица 2. Корелация между FINDRISC и различни показатели

Показател	r	p
Възраст (години)	0,52	< 0,0001
ИТМ (кг/м ²)	0,52	< 0,0001
Обиколка на талия (см)	0,59	< 0,0001
Глюкоза (ммол/л)	0,39	< 0,003
Триглицериди (ммол/л)	0,45	< 0,001
HDL холестерол (ммол/л)	- 0,15	< 0,91
Общ холестерол (ммол/л)	0,33	<0,13
Компоненти на MetC (брой)	0,48	<0,0001

възрастовата група над 55 години. Най-слаба е активността във възрастовата група 45-55 години – 17,1%, като следва да се отбележи, че именно тази група в световен мащаб показва най-висока честота на захарен диабет.(4) Наблюдава се благоприятна тенденция сред по-младото население – 26,4% от откликналите лица са под 45-годишна възраст. Доброто ниво на информираност и активното търсене на възможности за профилактика сред младото население е от изключително голяма важност в борбата със захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания.

По отношение на разпределението по пол на преминалите лица, категоричен превес показва женският пол – 70,6% от преминалите лица са жени, което определя жените като по-активната част от населението в ползването на медицински услуги с цел профилактика и ранна диагноза.

Прави впечатление изключително ниската степен на отговор сред лицата с висок рисков сбор по отношение провеждането на лабораторни изследвания и консултация със специалист. Едва половината от лицата – 51,3%, оценени като такива с повишен риск и насочени за допълнителни изследвания, са посетили лаборатория за изследване на кръвна захар и липиден профил, а само 8,3% са потърсили консултация със

специалист след провеждане на изследванията. Тези резултати биха могли да се интерпретират като израз на един по-неблагоприятен психологически профил на българския пациент, свързан с вероятен страх от възможно установяване на заболяване и нежелание за активно участие в профилактични изследвания, включващи специализирани медицински дейности.

В настоящото изследване е използван въпросник FINDRISC, който представлява една от най-утвърдените и използвани анкетни карти за оценка на риска от развитие на захарен диабет. Въпросникът съдържа 8 въпроса, базирани на основните рискови фактори за захарен диабет и представлява лесен и надежден метод за отсяване на лицата с повишен риск, показани за допълнителен лабораторен скрининг. В настоящото изследване като лица с повишен риск, подлежащи на последващо изследване, са определени такива с рисков сбор по-голям или равен на 14 точки при максимален възможен сбор 26. Около една трета от преминалите лица – 34,2% са събрали рисков сбор ≥ 14 и са насочени за следващия етап на лабораторен скрининг, което показва един относително висок дял на лицата с повишен риск сред непобраната българска популация. Възприети са различни прагови стойности на FINDRISC,

определящи необходимостта от последващо лабораторно изследване. Използваната в настоящото изследване граница от 14 точки е посочена в европейските препоръки за превенция на захарен диабет тип 2. (5) Добре известно е, че приложението на всеки въпросник изисква валидирането му в конкретната популация, която е различна от тази, при която е разработен. За българската популация според данни на Танкова и колектив, лабораторен скрининг за захарен диабет следва да се провежда при FINDRISC над 12 точки, а за предиабет и захарен диабет – при рисков сбор над 10. (10) При използване на граница от 10 точки, бихме установили още по-висока честота на лицата с повишен риск.

Установи се значима положителна корелация между рисковия сбор и основните компоненти на метаболитен синдром – обиколка на талия, кръвна захар на гладно и триглицериди, както и общия брой на компонентите на метаболитен синдром. Също така се установи наличие на значима корелация между FINDRISC и други основни рискови фактори за захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания – възраст, ИТМ и общ холестерол. От изследваните показатели единствено HDL холестерол не показва статистически значима корелация с FINDRISC. Тези данни в голяма степен съвпадат с данните в литературата и са в подкрепа на приложението на въпросника като надеждно средство за идентифициране на лица с повишен кардио-метаболитен риск. (6,10)

Анализът на данните от анкетната карта в неподбрана българска популация показва един относително високорисков профил – среден рисков сбор $11,5 \pm 5,5$ точки, като 34,2% от преминалите лица имат сбор ≥ 14 точки, който ги определя като такива с висок риск, подлежащи на последващ лабораторен скрининг.

С най-висока честота сред рисковите фактори в изследваната неподбрана популация са антропометричните показатели за затлъстяване – ИТМ и обиколка на талия – 63,3% от участниците са с наднорме-

но тегло или затлъстяване, а 81,3% имат обиколка на талия над нормата за кавказката раса, която представлява и основният компонент на метаболитния синдром.

При около една трета от участниците е налице нездравословен начин на живот – 29,9% не консумират ежедневно плодове и зеленчуци, а 33,5% нямат ежедневна физическа активност. При интерпретирането на тези данни трябва да се отбележи, че основната възрастова група в изследването е над 55 години, което вероятно оказва влияние върху получените резултати поради известни социално-икономически фактори и наличие на съпътстващи заболявания, характерни за тази възрастова категория.

Като известни недостатъци на изследването следва да се посочат оценката на артериалното налягане и въглеродният толеранс. Наличието на хипертония като рисков фактор и компонент на метаболитния синдром в настоящото изследване вероятно е с по-висока от установената честота от 36,7%, тъй като с въпросника FINDRISC е събрана информация само относно приема на антихипертензивна терапия, не е измервано артериално налягане, като по този начин вероятно се пропуснати неоткрити хипертоници, както и лица с високо нормално налягане или прехипертония, които също представляват компонент на метаболитния синдром.

Същото важи и за честотата на въглеродните отклонения. В настоящото изследване за оценка на въглеродния толеранс е използвана само плазмената глюкоза на гладно. Повишени кръвно-захарни нива се установяват при 32,2% от участниците – 19,6% са с предиабетно състояние – нарушена гликемия на гладно, а при 12,6% кръвната захар на гладно е над 7 ммол/л, което е диагностично за захарен диабет при наличие на второ потвърдително изследване. При още 19,6% кръвната захар на гладно е в диапазона между 5,6-6,1 ммол/л, което според критериите на Американската Диабетна Асоциация също представлява предиабетно състояние и е диагностичен критерий за метаболитен синдром

съгласно определението на IDF. (7,8) С измерването само на плазмена глюкоза на гладно със сигурност се отчита по-ниска честота на отклонения в глюкозната хомеостаза – предиабет и новооткрит диабет, и съответно по-ниска честота на метаболически синдром, тъй като нарушенията на глюкозен толеранс и около 30% от случаите със захарен диабет могат да бъдат диагностицирани само с провеждането на орален глюкозо-толерансен тест и изследване на кръвната захар на 2-ия час.

Допълнително като евентуален недостатък на изследването следва да се вземе предвид използваната прагова стойност на рисковия сбор от 14 точки при наличие на данни за по-ниска стойност при българската популация – 10 точки. (10) Възможно е с използването на по-високата граница на рисковия сбор да са пропуснати значителна част от лицата с отклонения в глюкозната хомеостаза и липидния профил, респективно лица с висок кардио-метаболически риск.

Установената честота на метаболически синдром в изследваната група с повишен риск е относително висока – 44,6%. Имайки предвид посочените ограничения на изследването по отношение на оценката на артериалното налягане и въглехидратния толеранс, както и използваната прагова стойност за рисковия сбор, вероятно честотата на метаболически синдром в изследваната популация също е по-висока от оценената.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

На базата на получените резултати могат да бъдат направени следните основни изводи:

- Рискът за развитие на захарен диабет в следващите 10-годишни сред неподобраната българска популация, оценен посредством въпросник FINDRISC, е относително висок.

- Честотата на метаболически синдром и въглехидратни нарушения при лица с рисков сбор FINDRISC ≥ 14 е относително висока.

- С най-висока честота сред рисковите фактори за захарен диабет в неподобраната българска популация са антропометричните показатели за затлъстяване – ИТМ и обиколка на талия.

- Въпросникът FINDRISC е лесно и удобно средство за идентифициране на лица с повишен риск за метаболически синдром и захарен диабет.

- Българите показват ниска степен на отговор към специализирани медицински дейности, свързани с профилактика и ранна диагностика на заболявания.

Благодарности

Описаната инициатива е осъществена със съдействието на Abbott.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Невена Чакърова, гм

Клиника по Диабетология, Клиничен
Център по Ендокринология
ул. „Здраве“ №2, София 1431, България
e-mail: veni_chakarova@abv.bg

FINDRISC as a Screening Tool for Metabolic Syndrome and Increased Risk for Diabetes

Chakarova Nevena¹, Christov Vladimir², Tankova Tsvetalina^{1,2},
Dimova Rumiana¹, Petkova Malina²

1 Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

2 Bulgarian Institute Metabolic Syndrome

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes is increasing continuously all over the world. Effective preventive measures are urgently needed including identification of high-risk individuals in the general population and early detection of undiagnosed subjects. FINDRISC is the most recommended and well-established risk score, estimating the risk for type 2 diabetes.

The aim of the present study is identification of subjects with metabolic syndrome and subjects at high risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease amongst random Bulgarian population.

Material and methods: 269 subjects of mean age $53,8 \pm 16,6$ years participated voluntarily. Study design includes three consecutive steps – identification of high-risk subjects, using FINDRISC, laboratory assessment of fasting plasma glucose and lipid profile of the high-risk subjects and consultation with endocrinologist.

Results: 70,6% of participants are females and 56,6% are over 55 years of age. 51,3% of the identified high-risk subjects have performed the laboratory screening and 8,3% have visited an endocrinologist. The mean FINDRISC score of the studied population is $11,5 \pm 5,5$. 44,6 % of the high-risk subjects have metabolic syndrome and 32,2% have abnormal glucose levels. 63,3% of subjects are overweight and obese and 81,3% have increased waist circumference. 36,7% of the participants reported hypertension, 31,1% have first degree relative with type 2 diabetes, 30,7% have previously detected elevated glucose, 29,9% do not consume fruits and vegetables daily and 33,5% do not exercise more than 30 minutes daily. FINDRISC showed significant positive correlations with most of the studied parameters.

Conclusions: The risk for type 2 diabetes in a random Bulgarian population assessed with FINDRISC is rather high. The highest prevalence among the risk factors have the anthropometric measures of obesity – BMI and waist circumference. Bulgarians present a low response rate to specialized medical activities aiming at prevention and early diagnosis.

KEY WORDS: diabetes, metabolic syndrome, prevention, FINDRISC

INTRODUCTION

A growing attention to the epidemic of obesity and related morbidities - type 2 diabetes and cardiovascular disease, is paid worldwide in the last years. The actual prevalence of diabetes is 382 million of the world population and about 46% of them are undiagnosed. (4) The dramatic rise in the prevalence of type 2 diabetes is related to the contemporary lifestyle – unhealthy and highly-caloric nutrition, low physical activity, stress. A disturbing trend for „rejuvenation“ of type 2 diabetes is observed with increasing prevalence of the disease in children, teenage and young age groups.

The metabolic syndrome is a cluster of cardiovascular risk factors with central role of abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia (increased triglycerides, decreased HDL cholesterol) and abnormal glucose homeostasis – pre-diabetes and diabetes. The metabolic syndrome is related to twofold increased risk for cardiovascular disease and fivefold increased risk for diabetes in the next 5 to 10 years. (1,2)

In the settings of growing epidemic of obesity, diabetes and cardiovascular disease, the efforts are directed to the prevention of these socially important diseases – development of strategies and national programs for healthy lifestyle promotion, early identification of the high-risk subjects, early diagnosing and treatment of newly-detected cases.

The first stage of such strategies in practice is the identification of the subjects at high-risk in the population. Simple to use, easy to find, non-invasive and cheap tools are needed for this purpose. The leading international organizations recommend the use of questionnaires based on the main risk factors for developing diabetes. (3,6) There are several developed questionnaires, the most established and used in the practice being FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), developed and validated by the National Institute of Public Health in Finland, estimating the 10-year risk of developing diabetes (11). FINDRISC includes eight questions about the main risk factors for diabetes – age, lifestyle (consumption of fruits and vegetables and physical activity), use of antihypertensive medications, family history of diabetes, previously detected high glucose and anthropometric measures of obesity (BMI and waist circumfer-

ence). Risk is estimated according to the collected score, the maximal being 26 points.(11) On the basis of its performance in several European cohorts, FINDRISC is established as a reliable tool for detection of undiagnosed diabetes and prediction of the future risk of the development of the disease. In addition the risk score has shown an association with the presence of pre-diabetes, the metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors. (6) FINDRISC is validated in a number of European countries and is included in the European guidelines for the prevention of diabetes. (6)

In line with the presented facts and trends as an initiative of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the World day of the metabolic syndrome – 29 September 2012, in the capital in the area in front of the National Theatre a screening for identification of subjects with metabolic syndrome and high risk for diabetes and cardiovascular disease was performed.

AIM OF STUDY

The aim of the present study is identification of subjects with metabolic syndrome and subjects at high risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease amongst random Bulgarian population.

MATERIAL AND METHODS

269 subjects (190 females and 79 males), of mean age $53,8 \pm 16,6$ years are enrolled in the study. The participation is voluntarily without preselection. The only exclusion criterion is the presence of already diagnosed diabetes.

Study design includes three consecutive stages:

1st stage – identification of high-risk subjects

2nd stage – laboratory assessment of the high-risk subjects

3rd stage – consultation with endocrinologist
The following methods are used:

- *questionnaire method* – the high-risk subjects are identified by means of FINDRISC questionnaire, estimating the 10-year risk of developing diabetes. The maximal score of the questionnaire is 26 points. All subjects with risk score equal or greater than 14 are considered at high-risk and are directed to the next stage – laboratory assessment.

- *anthropometric methods* – body mass index (BMI) is calculated using the formula: BMI

kg/m² = body weight (kg) / height (m)². Data on weight and height are self-reported by the participants. Waist circumference is measured in the horizontal plane midway between the inferior margin of the ribs and the superior border of the iliac crest.

- *laboratory methods* – all subjects identified as high-risk ones on the basis of the FINDRISC score are given the opportunity for non-payment laboratory assessment of the following biochemical parameters – fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol. Assessment is performed during the next month after fulfilling the questionnaire in the morning at fasting state. Plasma glucose is measured by a hexokinase method, lipid parameters are assessed by enzyme-colorimetric tests.

- *definitions applied*

- categories of glucose tolerance are defined using WHO 2006 criteria (9)

- metabolic syndrome is defined applying IDF 2005 definition (8)

- statistical methods – statistical analysis of data is performed with SPSS version 16,0 for Windows. Descriptive statistics and correlation analysis are used.

After laboratory assessment all subjects at high-risk are given the opportunity for non-payment consultation with endocrinologist in one of the following centers – Medical center „ProVi-ta“, Medical center „St. Luka“, Clinical center of endocrinology and gerontology.

RESULTS

• *Demographic characteristics*

269 subjects are enrolled in the cross-sectional study. The distribution of the participants into age groups, according to the age stratification in FINDRISC, is presented at *Figure 1*. Gender distribution is presented at *Figure 2*.

• *Response rate*

51,3% of the subjects directed for laboratory assessment due to high FINDRISC score have performed measurement of fasting plasma glucose and lipid profile and 8,3% have used the opportunity of consulting a specialist endocrinologist.

• *Risk factors*

The prevalence of the main risk factors for type 2 diabetes, included in FINDRISC is presented at *Table 1*.

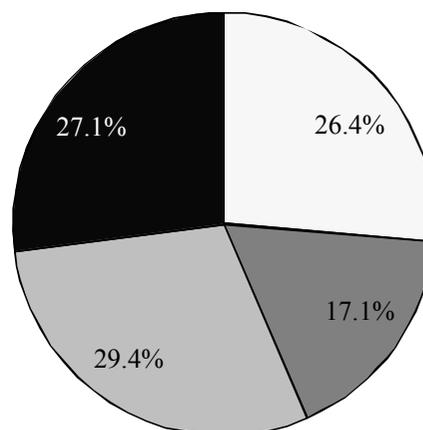


Figure 1. Distribution of the participants into age groups, according to age stratification in FINDRISC

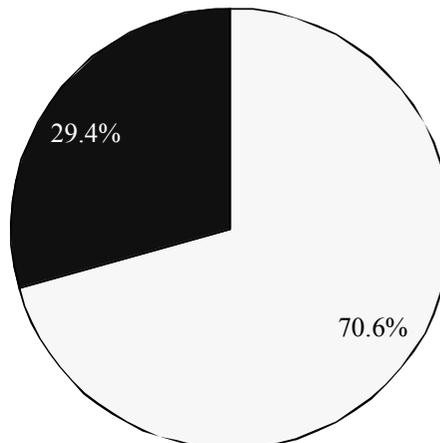


Figure 2. Gender distribution of the participants

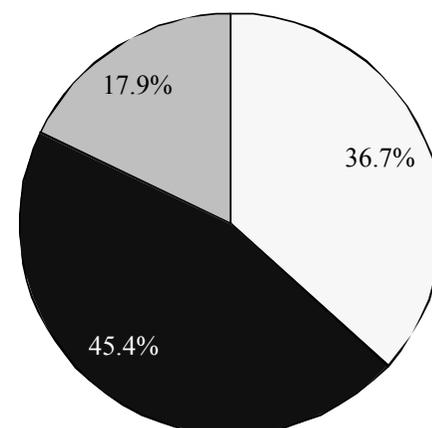


Figure 3. Distribution of the participants according to body mass index (BMI)

Table 1. Prevalence of the main risk factors for type 2 diabetes, included in FINDRISC

Risk factor	presence %	absence %
Age > 45 зогуну	73,6	26,4
BMI ≥ 25 кг/м ²	63,3	36,7
Waist circumference females > 80 cm males > 94 cm	81,3	18,7
Physical activity < 30 minutes daily	33,5	66,5
Lack of everyday consumption of fruits and vegetables	29,9	70,1
Antihypertensive therapy	36,7	63,3
Previously detected elevated blood sugar	30,7	69,3
Relative with diabetes – first-degree – second-degree	31,1 15,5	53,4

– *anthropometric parameters*

The distribution of the participants according to body mass index and waist circumference is presented at *Figure 3* and *Figure 4* respectively. According to BMI participants are divided into three groups – normal weight – BMI < 25kg/m², overweight – BMI 25-30kg/m² and obesity – BMI ≥ 30 kg/m². The distribution of the participants into groups according to waist circumference is corresponding to the risk stratification for this parameter used in FINDRISC.

– *arterial hypertension*

36,7% of the participants have reported use of antihypertensive medications.

– *genetic predisposition*

31,1% of the subjects have first-degree relative and 15,5% have second-degree relative with diabetes.

– *lifestyle*

29,9% of the participants have reported they do not consume fruits and vegetables daily and 33,5% do not exercise more than 30 minutes daily.

– *previously detected high glucose*

30,7% of the participants have previously detected elevated glucose levels.

• **Biochemical parameters in the high-risk group**

– *fasting glucose*

The distribution of the participants into cate-

gories according to fasting plasma glucose level is presented at *Figure 5*.

– *serum HDL cholesterol and triglycerides levels*

Decreased HDL-cholesterol levels according to the gender specific referent ranges are found in 33,5% of the studied subjects and increased triglycerides levels – in 30,7% of the participants.

• **Metabolic syndrome**

– components of the metabolic syndrome
The mean number of the components of the metabolic syndrome in the group of subjects at high-risk who have performed the additional laboratory assessment is $2,66 \pm 1,33$. The distribution of the participants according to the number of the components of the metabolic syndrome is presented at *Figure 6*.

– *prevalence of the metabolic syndrome*
Metabolic syndrome is present in 44,6% of the studied high-risk subjects.

• **FINDRISC score**

The distribution of the participants according to FINDRISC score is presented at *Figure 7*. The mean FINDRISC score in the studied group is $11,5 \pm 5,5$ points. 34,2% of the subjects fall into the high-risk category due to risk score ≥ 14 points.

• **Correlation between FINDRISC and different parameters**

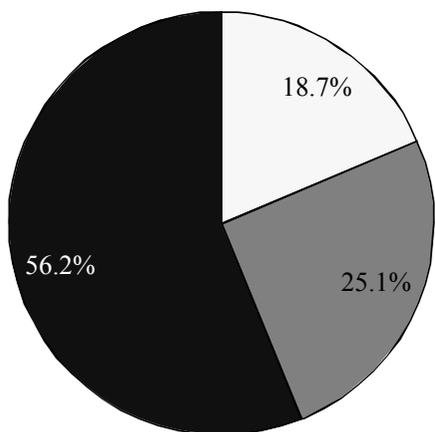


Figure 4. Distribution of the participants according to waist circumference, corresponding to the risk stratification in FINDRISC

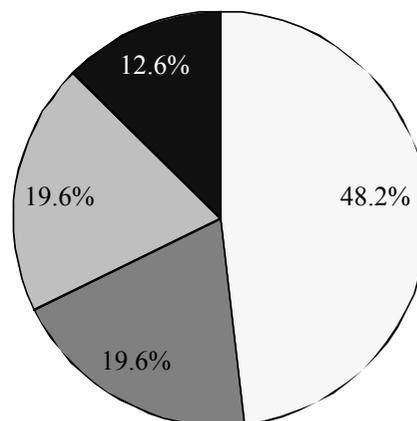


Figure 5. Distribution of the participants according to fasting plasma glucose level

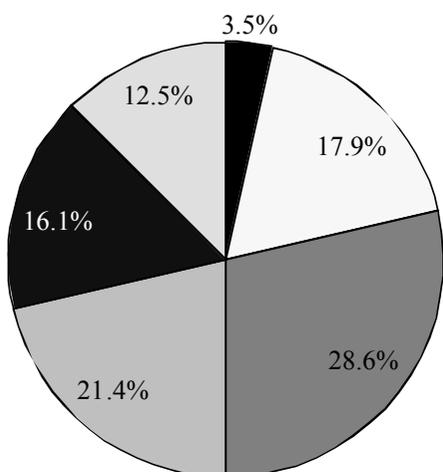


Figure 6. Distribution of the participants according to the number of the components of the metabolic syndrome

A significant positive correlation have been found between FINDRISC score and demographic, anthropometric and biochemical parameters – age, BMI, waist circumference, fasting glucose, triglycerides and total cholesterol as well as between FINDRISC and the total number of the components of the metabolic syndrome. (Table 2)

DISCUSSION

The described initiative gives the opportunity for voluntarily participation aiming estimation of the cardiometabolic risk, and additional-laboratory assessment and consultation with endocrinologist of the high-risk subjects.

The demographic characteristics of the

studied group define as more active part in such preventive activities the elderly part of the population – more than a half of the participants - 56,6%, belong to the age group above 55 years. The lowest activity is observed in the age group 45-55 years – 17,1%, considering the fact that worldwide this age group is the most affected by the disease showing the highest prevalence of diabetes. (4) A positive tendency is observed in the younger part of the population – 26,4% of the participants are below 45 years of age. The good level of knowledge and the active seek of prophylaxis among the young population is of crucial importance in fighting diabetes and cardiovascular disease.

Regarding the gender distribution of the studied group, females considerably outnumber males – 70,6% of the participants are women. This result defines females as the more active part of the population in using medical services aiming prophylaxis and early diagnosis. The very low response rate in the high-risk group regarding the laboratory assessment and consultation with specialist should be pointed out. Only half of the subjects – 51,3%, defined as high-risk ones and directed for additional laboratory assessment, have performed measurement of fasting plasma glucose and lipid profile and only 8,3% of them have visited a specialist afterwards. These results may be considered as depicting an unfavorable psychological profile of the Bulgarian patient, showing fear of probable disease finding as well as unwillingness for participation in specialized medical activities for

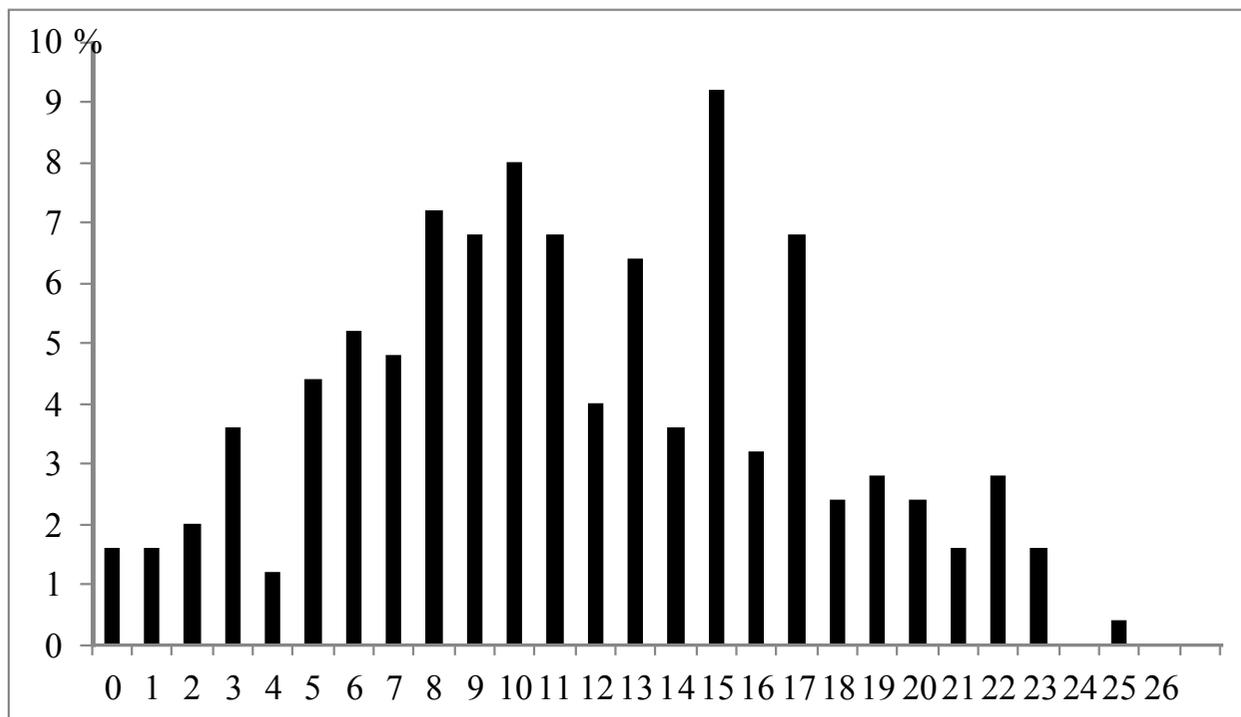


Figure 7. Distribution according to FINDRISC score. The risk score from 0 to 26 points is presented on the horizontal axis, and the corresponding percentage of subjects – on the vertical axis.

prophylaxis.

In the present study the FINDRISC questionnaire is used which is one of the most established and widely used risk scores estimating the risk of future development of diabetes. The questionnaire consists of 8 questions based on the main risk factors for diabetes and is a simple and reliable tool for identifying high-risk subjects indicated for additional laboratory screening. In the present study as high risk subjects, requesting subsequent laboratory assessment, are defined subjects with risk score equal or greater than 14 out of maximal score 26 points. About one third of the participants – 34,2%, have risk score ≥ 14 and are directed to the next stage of laboratory screening. This result shows a relatively high prevalence of the high-risk subjects in a random Bulgarian population. There are different cut-offs adopted defining the need for subsequent laboratory screening. In the present study the cut-off of 14 points is used, which is pointed in the European guidelines for the prevention of diabetes. (5) It is well known that before using a questionnaire in a population different from that in which it is developed, the

questionnaire should be validated. According to data from Tankova and co-workers for Bulgarian population laboratory screening for diabetes should be performed if FINDRISC is above 12 points and screening for prediabetes and diabetes – if FINDRISC is above 10 points. (5) Using the cut off of 10 points we would have found even higher prevalence of high-risk subjects.

A significant positive correlation was found between FINDRISC score and the main components of the metabolic syndrome – waist circumference, fasting glucose and triglycerides, as well as between FINDRISC and the total number of the components of the metabolic syndrome. A significant correlation was also found between FINDRISC and other main risk factors for diabetes and cardiovascular disease – age, BMI and total cholesterol. Among the studied parameters only HDL cholesterol did not show correlation with FINDRISC. These results are highly in line with the published data and support of the use of FINDRISC as a reliable tool for identification of subjects at increased cardiometabolic risk. (6,10) Analysis of data from the questionnaire in random Bulgarian population shows a relatively

Table 2. Correlation between FINDRISC and different parameters

Parameter	r	p
Age (years)	0,52	< 0,0001
BMI (kg/m ²)	0,52	< 0,0001
Waist circumference (cm)	0,59	< 0,0001
Glucose (mmol/l)	0,39	< 0,003
Triglycerides (mmol/l)	0,45	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	- 0,15	< 0,91
Total cholesterol (mmol/l)	0,33	<0,13
Components of MetS (number)	0,48	<0,0001

high-risk profile – mean risk score $11,5 \pm 5,5$ points, with 34,2% of the participants having score ≥ 14 points, defining them as high-risk subjects requesting subsequent laboratory screening. The highest prevalence among the risk factors in the studied random Bulgarian population show the anthropometric measures of obesity – BMI and waist circumference. 63,3% of the participants are overweight or obese and 81,3% have waist circumference above the upper range for the Caucasian race which is also the main component of the metabolic syndrome.

About one third of the participants have unhealthy lifestyle – 29,9% do not consume fruits and vegetables daily and 33,5% do not exercise daily. It should be noted that the predominant age group in the study is above 55 years and probably this affects the results taking into consideration some socio-economic factors and comorbidities characterizing this age group. As weakness of this study should be pointed out the evaluation of blood pressure and glucose tolerance. The prevalence of hypertension as a risk factor and component of the metabolic syndrome is probably higher than the estimated 36,7% because the questionnaire includes information only for the intake of antihypertensive medications. Blood pressure has not been measured thus probably omitting undiagnosed hypertension, high-normal blood pressure and prehypertension which are also components of the metabolic syndrome.

The same is for the prevalence of abnormal glu-

cose homeostasis. In the present study glucose tolerance is evaluated only on the basis of the fasting plasma glucose. Elevated glucose levels were found in 32,2% of the participants – 19,6% have prediabetes - impaired fasting glucose, and 12,6% have fasting glucose above 7 mmol/l which is diagnostic for diabetes if a second confirmatory measurement is performed. Another 19,6% have fasting glucose in the range 5,6-6,1mmol/l which is also a prediabetic state according to the American Diabetes Association as well as a diagnostic criterion for the metabolic syndrome according to the IDF 2005 definition. (7,8) Measuring the fasting plasma glucose only definitely leads to estimation of lower than the real prevalence of abnormal glucose homeostasis - prediabetes and newly-diagnosed diabetes and respectively lower prevalence of the metabolic syndrome, having in mind that the impaired glucose tolerance and about 30% of the cases with diabetes can be diagnosed only by oral glucose tolerance test with measurement of 2-hour postchallenge glucose.

As an additional weakness of the present study might be considered the used cut-off of 14 points of the risk score in the presence of data for lower cut-off for the Bulgarian population-10 points. (10) It is possible that by using the higher cut-off for the risk score a considerable part of the subjects with abnormal glucose homeostasis and lipid profile, respectively subjects at high cardiometabolic risk, might have been missed. The estimated prevalence of the metabolic syndrome in the studied group is relatively high -

44,6%. Having in mind the presented week points of the study regarding the evaluation of blood pressure, glucose tolerance and the used cut-off for the risk score, probably the prevalence of the metabolic syndrome in the studied population is higher than the estimated.

CONCLUSIONS

On the basis of the presented results the following main conclusions can be made:

- The 10-year risk for developing type 2 diabetes in random Bulgarian population assessed with FINDRISC is rather high.
- The prevalence of the metabolic syndrome and abnormal glucose homeostasis in subjects with FINDRISC score ≥ 14 is rather high.
- The highest prevalence among the risk factors for development of diabetes in random Bulgarian population have the anthropometric measures of obesity – BMI and waist circumference.
- FINDRISC questionnaire is easy and practical tool for identifying subjects at high risk for metabolic syndrome and diabetes.
- Bulgarians present a low response rate to specialized medical activities aiming at prevention and early diagnosis.

Acknowledgements

This initiative is performed with the cooperation of Abbott

for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 2009, 16, 1640-1645.

3. **Alberti, K.G., P. Zimmet, J. Shaw.** International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med.*, 24, 2007, 451-463.

4. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2013.

5. **Lindström, J., A. Neumann, K. E. Sheppard et al.** Take Action to Prevent Diabetes – The IMAGE Toolkit for the Prevention of Type 2 Diabetes in Europe. *Horm. Metab. Res.*, 42, 2010, Suppl.1, S37-S55.

6. **Paulweber, B., P. Valensi, J. Lindstrom et al.** on behalf of the IMAGE Study Group. A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 42, 2010, Suppl.1, S3-S36.

7. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, 2003, 3160–3167.

8. **The International Diabetes Federation.** The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_syndrome_definition.pdf. Accessed October 17, 2005.

9. **Report of WHO/IDF consultation.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006.

10. **Tankova, T., N. Chakarova, L. Dakovska, I. Atanassova.** Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 92, 2010, 1, 46-95.

11. **Finnish Diabetes Association.** Programme for the prevention of type 2 diabetes in Finland. <http://www.diabetes.fi/english/prevention/programme/index.html>. *Tampere*, 2003.

REFERENCES/КНИГОПИС

1. **Christov, V., N. Gocheva, M. Petkova et al.** A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*, 2, 2010, 53-70 (in Bulgarian) (Христов, Вл., Н. Гочева, М. Петкова и съавт. Консенсус на Българския институт „Метабо-литен синдром“ за поведение при метабо-литен синдром. *Наука Ендокринология*, 2, 2010, 53-70.)

2. **Alberti, K.G., R.H. Eckel, S.M. Grundy et al.** International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Chakarova Nevena, MD, PhD
Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology
2 Zdrave Str., Sofia 1431, Bulgaria
e-mail: veni_chakarova@abv.bg

Връзка на сърдечно-съдовата автономна дисфункция с метаболитните компоненти и С-реактивния протеин при нормогликемия

Румяна Димова, Цветалина Танкова, Невена Чакърова, Грета Грозева, Лилия Даковска

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

Резюме

Цел: Целта на изследването е да се оцени наличието на сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) при различна степен на затлъстяване и при наличие на метаболитен синдром, и да се изследва връзката на САД с метаболитните компоненти и С-реактивен протеин при лица с нормален глюкозен толеранс (НормГТ).

Материал и методи: Общо 111 лица – 69 жени и 42 мъже (средна възраст $42,8 \pm 14,7$ години, среден индекс на телесна маса (ИТМ) $30,0 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$) с НормГТ, разделени в 5 групи според ИТМ: 28 лица с нормално тегло, 32 лица с наднормено тегло, 25 лица със затлъстяване I ст., 15 лица със затлъстяване II ст., и 11 лица със затлъстяване III ст., и в 2 групи според наличието на метаболитен синдром (МС) – 47 лица с МС и 64 контроли са включени в срезово проучване. Глюкозният толеранс е оценен посредством ОГТТ. Измерени са антропометричните параметри, артериалното налягане, серумните липиди и С-реактивния протеин. Телесният състав е оценен чрез биоимпедансен анализ (Inbody 720). Наличието на САД е установено чрез ANX-3,0 метод, използващ честотен анализ в хода на стандартните клинични тестове – дълбоко дишане, Валсалва проба и изправяне от седнала позиция.

Резултати: Симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой и изправяне са значимо намалени при затлъстяване II ст. (съответно $p=0,005$, $p=0,001$ и $p=0,049$, $p=0,004$) и III ст. (съответно $p=0,037$, $p=0,019$ и $p=0,019$, $p=0,023$) в сравнение с нормалното тегло, и парасимпатиковата активност при теста с дълбоко дишане е снижена при всички групи със затлъстяване (съответно $p=0,018$, $p=0,003$ и $p=0,001$) спрямо нормалното тегло. При наличие на МС симпатиковата активност е значимо понижена в покой ($p=0,035$) и изправяне ($p=0,035$), и повишена при Валсалва пробата ($p=0,002$) спрямо контролите, докато парасимпатиковата активност е сигнификантно снижена при теста с дълбоко дишане ($p=0,039$) спрямо контролите и не се демонстрира значима разлика в покой и изправяне между двете групи. Установи се сигнификантна негативна корелация между симпатиковата и парасимпатиковата активност и ИТМ, обиколката на талията, % общотелесна мастна маса, висцералната мастна маса, систолното и диастолното артериално налягане, общия и LDL холестерола, и С-реактивния протеин.

Заклучение: Затлъстяването е свързано с наличие на сърдечно-съдова автономна дисфункция, която се задълбочава с увеличаване степента на затлъстяване и при наличие на метаболитен синдром. Централното затлъстяване, артериалното налягане, общия и LDL холестерол и С-реактивния протеин корелират с нивото на симпатиковата и парасимпатиковата активност и увеличават сърдечно-съдовия риск при лица с НормГТ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: сърдечно-съдова автономна функция, затлъстяване, метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс, сърдечно-съдов риск, С-реактивен протеин

Въведение

Анализът на вариабилитета на сърдечната честота (Heart rate variability - HRV) представлява неинвазивен метод за оценка на сърдечната автономна функция при различни състояния като диабетна невропатия, (46) затлъстяване, (31) инфаркт на миокарда, [36] внезапна сърдечна смърт, (27) и застойна сърдечна недостатъчност. (29) Намалената HRV е предиктивен фактор за повишена смъртност както при лицата със сърдечно-съдови заболявания, (68) така и в общата популация. (23) При пациентите с изявен захарен диабет намалената HRV е критерий за наличие на сърдечна автономна невропатия и представлява сериозно усложнение, свързано с приблизително двукратно увеличаване на общата смъртност в тази популация, (48) внезапната сърдечно-съдова смъртност, (60) както и безболковата миокардна исхемия. (70) Ето защо намалената HRV показва значително повишение на сърдечно-съдовия риск и се приема за сериозен предиктор за смъртност. (11, 36, 45)

През последните години се наблюдава пандемично увеличаване на честотата на затлъстяването и метаболитния синдром като цяло сред населението, свързана със съвременния начин на живот, включително при децата и подрастващите. (72) Множество проучвания показват, че затлъстяването, особено висцералното, е свързано с по-висока честота на артериална хипертония, коронарна артериална болест, наличие на захарен диабет тип 2, както и увеличен риск за смъртност. (24,56) Точният патогенетичен механизъм за повишената сърдечно-съдова смъртност при лица със затлъстяване не е напълно изяснен, но като потенциален механизъм, свързан с внезапната сърдечна смърт, се явява намаления вариабилитет на сърдечната честота. Ето защо в последните години има засилен научен интерес към оцен-

ката на автономната сърдечна функция при наличие на метаболитни отклонения. Асоциация на сърдечно-съдовата автономна дисфункция със затлъстяването е установена при изследвания на животински модели, където се наблюдава значимо намалена симпатikusова активност. (12) При изследвания на хора резултатите не са така категорични, като се наблюдава нарушен вариабилитет на сърдечната честота за сметка на понижена парасимпатikusова (73) или симпатikusова (54) функция, или на двете едновременно, (61) като също така е наблюдавана и парадоксално повишена активност на симпатикуса. (73)

Други проучвания са насочени към изследване на връзката на специфичното разпределение на мастната маса в организма с оглед предиктивната стойност на общотелесното и висцералното затлъстяване за наличие на нарушения в HRV. Резултатите от тези проучвания до голяма степен са разнопосочни. Проучване на Farah и колектив показва по-голяма значимост на централното затлъстяване като предиктор на нарушения в автономния контрол при нормотензивни подрастващи със затлъстяване, (26) подкрепено и от резултатите на Laederach-Hofmann и колектив при изследване на кохорта с възрастни мъжете и жените. (40) Противно на горните резултати проучването на Poliakova и колектив при мъже с метаболитен синдром (МС) посочва процентът на общотелесна мастна маса като най-силен корелационен показател свързан с HRV. (57) Има проучвания, при които ИТМ е очертан като важен маркер, корелиращ с намаления HRV, (40,55) но редица други изследвания не показват асоциация на параметрите на HRV с ИТМ, (17, 34, 49, 57, 71) в това число и при проучването на Freeman и колектив генерализираното затлъстяване не се асоциира с автономна дисфункция при възрастни мъже. (28)

Като цяло остава неизяснен въпросът дали по-прецизните маркери за мастна маса са по-точни предиктори за намален HRV, отколкото стандартните антропометрични показатели, както и дали общотелесното съпоставено с абдоминалното натрупване на мастна маса допринася повече за нарушенията в HRV.

В същото време наличието на затлъстяване е асоциирано и с други метаболитни отклонения в рамките на метаболитния синдром, за които също има данни, че са свързани със сърдечна автономна дисфункция (САД). Доказана е връзката на САД с хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и повишената кръвна захар. (43) В литературата са натрупани данни и за връзката ѝ с артериалната хипертония (33,38, 51,59) и дислипидемията. (35,57) САД е наблюдавана дори в здравата популация. (67) Следователно е необходима оценка на приноса на отделните метаболитни показатели, изследвани едновременно с индексите на затлъстяване, за да се изясни основата на взаимовръзката им с HRV. Липсата на възлехидратни отклонения би позволила по прецизна оценка на силата на корелацията на останалите метаболитни компоненти с наличието на САД.

Напоследък в литературата се трупат все повече данни, че възпалителният отговор се медира от неврони на автономната нервна система посредством активиране на антиинфламаторни холинергични пътища. (69) Връзка между HRV и възпалението, оценено чрез измерване на С-реактивния протеин, е демонстрирана, както при лица с остър коронарен синдром, (42) така и при лица без данни за сърдечно-съдови заболявания. (37)

Целта на настоящото проучване е да се оцени наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция, измерена чрез варибилитета на сърдечната честота, при наднормено тегло и различна степен на затлъстяване; да се направи сравнителен анализ на САД при лица с данни за МС спрямо контролна група без МС, и да се изследва връзката на САД с метаболитните ком-

поненти – индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талия, процент на общотелесна мастна маса, висцерална мастна маса, артериално налягане, липиден профил, както и С-реактивен протеин като маркер на възпаление при лица с нормален глюкозен толеранс (НормГТ).

Материал

В изследването участват общо 111 лица – 69 жени и 42 мъже, на средна възраст $42,8 \pm 14,7$ години (от 10 до 82 години), със среден ИТМ $30,0 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ и НормГТ. Участниците в изследването са набрани в Клиниката по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, София, в рамките на проведен скрининг за захарен диабет.

Като изключващи критерии са приети: нарушения в глюкозния толеранс или прием на антидиабетни медикаменти, ритъмни нарушения или прием на антиаритмична терапия, преживян съдов инцидент.

Участниците в срезовото проучване са разделени в пет групи според ИТМ – 28 лица с ИТМ $18-24,9 \text{ kg/m}^2$ (средна възраст $36,3 \pm 14,6$); 32 лица с ИТМ $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ (средна възраст $48,8 \pm 13,3$); 25 лица с ИТМ $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ (средна възраст $39,2 \pm 15,7$); 15 лица с ИТМ $35-39,9 \text{ kg/m}^2$ (средна възраст $44,7 \pm 14,0$), и 11 лица с ИТМ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (средна възраст $47,1 \pm 10,0$), и в две групи според наличието на МС – 47 лица с МС (средна възраст $47,4 \pm 12,5$, среден ИТМ $33,6 \text{ kg/m}^2$), и 64 лица без МС (средна възраст $39,4 \pm 12,5$, среден ИТМ $27,3 \text{ kg/m}^2$). Основните характеристики на отделните групи са представени в Таблицы 1 и 2.

Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие и са запознати с целите, методите и рисковете при вземане на участие в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика, като проучването е одобрено от Етичната комитсия на Медицински Университет, София.

Методи

Всички участници са интервюирани относно наличие на глюкозни нарушения, прием

Таблица 1. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса (ИТМ)) на участниците в групите според индекс на телесна маса (ИТМ) – с нормално тегло (ИТМ 18-24,9 кг/м²), наднормено тегло (ИТМ 25-29,9 кг/м²), затлъстяване I ст. (ИТМ 30-34,9 кг/м²), затлъстяване II ст. (ИТМ 35-39,9 кг/м²), и затлъстяване III ст. (ИТМ ≥ 40 кг/м²).

	брой	Мъже	Жени	Възраст	ИТМ
Нормално тегло	28	9	19	36,3±14,6	21,8±2,0
Наднормено тегло	32	11	21	48,8±13,3	27,6±1,6
Затлъстяване I ст.	25	12	13	39,2±15,7	32,3±1,3
Затлъстяване II ст.	15	5	10	44,7±14,0	36,9±1,3
Затлъстяване III ст.	11	5	6	47,1±10,0	43,2±2,4

Таблица 2. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса (ИТМ)) на участниците в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с и без МС.

	брой	Мъже	Жени	Възраст	ИТМ
С МС	47	26	21	47,4±12,5	33,6±6,2
Без МС	64	16	48	39,7±15,3	27,3±6,0

на антидиабетна терапия, ритъмни нарушения и прием на антиаритмични медикаменти, както и наличие на исхемична болест на сърцето и преживян съдов инцидент.

Измерени са антропометричните показатели – ръст, тегло и обиколка на талията, и е изчислен ИТМ. Глюкозният толеранс е оценен посредством стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) според критериите на СЗО от 2006г. При всички участници на гладно са изследвани: липиден профил и С-реактивен протеин (Roche Diagnostics). Артериалното налягане е измерено при стандартни условия. Оценката на разпределението на мастната тъкан в тялото е направена посредством биоимпедансен анализ (Inbody 720). Метаболитният синдром е дефиниран според критериите на Международната Диабетна Федерация от 2005г. Статистическият анализ на данните е извършен със статистически пакет SPSS версия 19,0 (SPSS, Chicago, USA).

За оценка на автономната функция е приложен ANS-3,0 метод (ANSAR Medical

Technologies, Inc., Philadelphia, PA) – софтуер за мониториране на симпатикусовата и парасимпатикусовата активност посредством честотен анализ, използващ стандартни клинични тестове – дълбоко дишане, проба на Валсалва и изправяне от седнала позиция. ANS-3,0 методът изчислява симпатикусовата (Low Frequency area – LFa) и парасимпатикусовата (Respiratory Frequency area – RFa) активност, използвайки спектрален анализ на респираторната активност (Respiratory Activity - RA) с едновременен спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота, като RA се определя посредством импедансна плетизмография и HRV – посредством стандартен електрокардиографски запис. (5, 62) За спектрален анализ е приложен метода на продължителна вълнова трансформация (continuous wavelet transformation - CWT), използваща вълна на Morlet. (5, 8, 9) Методът ANS-3,0 е фокусиран върху нискочестотния диапазон от спектъра фиксирани между 0,04-0,15 Hz. (62) Akselrod и колектив (1-4) определят частта на парасимпатикусовия

гял с център фундаменталната дихателна честота (Fundamental Respiratory Frequency - FRF) – RFa. (6) Останалата част от спектъра на HRV в анализирания интервал отговаря на симпатикусовата активност (LFa). (5, 8, 9)

Резултати

Установи се значимо понижение на симпатикусовата и парасимпатикусовата активност в покой в групите с високостепенно затлъстяване – II степен (съответно $p=0,005$, $p=0,001$) и III степен (съответно $p=0,049$, $p=0,004$) спрямо лицата с нормално тегло, като при парасимпатикусовата функция намалението е значимо и спрямо групите с наднормено тегло ($p=0,015$) и затлъстяване I степен ($p=0,004$) (Фигура 1). Клиничният тест с дълбоко дишане показва значимо редуциране на RFa в групите със затлъстяване (съответно $p=0,018$, $p=0,003$, $p=0,001$) спрямо нормалното тегло (Фигура 2). Не се установяват статистически значими разлики в нивото на LFa в хода на Валсалва пробата между отделните групи. При симпатикусовата и парасимпатикусовата активност след изправяне от седнало положение се демонстрира значимо понижение при високостепенно затлъстяване (Фигура 3).

Значимо понижена симпатикусова функция в покой ($p=0,035$) и след изправяне ($p=0,035$), и парадоксално повишена в хода на Валсалва пробата ($p=0,002$) се регистрира в групата с МС спрямо контролната група (Фигура 4). При парасимпатикуса в групата с МС се наблюдава сигнификантно снижена функция в хода на теста с дълбоко дишане ($p=0,039$) спрямо лицата без МС, като участниците не показват значима разлика в парасимпатикусовата функция при покой и след изправяне между двете групи (Фигура 5).

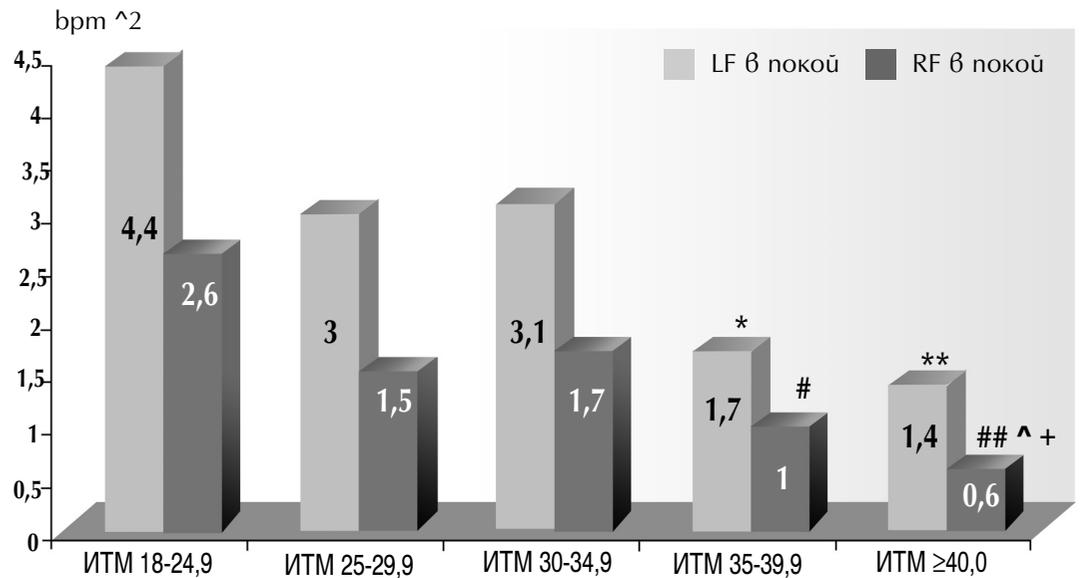
При изследваната кохорта се наблюдават значими корелации между нивата на симпатикуса и парасимпатикуса и редица метаболитни компоненти – ИТМ, обиколка на талия, % общотелесна мастна маса, висцерална мастна маса, систолно и диастол-

но артериално налягане, общ холестерол и LDL холестерол. С-реактивният протеин показва значима негативна корелация със симпатикусовата активност в покой и след изправяне, докато парасимпатикусовата функция корелира негативно с инфламаторния маркер само при теста с дълбоко дишане (Таблица 3).

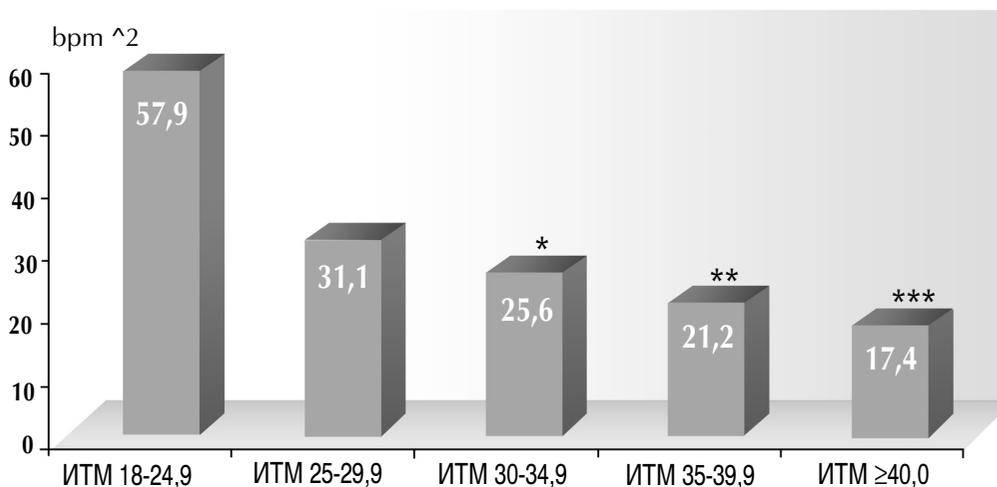
Обсъждане

Резултатите от настоящото проучване показват сигнификантно намалена парасимпатикусова активност между групите с високостепенно затлъстяване спрямо нормалното телесно тегло в хода на клиничните тестове, като разликата е сигнификантна и спрямо групите с наднормено тегло и затлъстяване I степен при покой. Данните за симпатикусовата активност са противоречиви. Отчита се намаление на LFa в покой и след изправяне само в групите с високостепенно затлъстяване спрямо нормално тегло, като в хода на Валсалва пробата не се установява значима разлика в симпатикусовия тонус. Публикуваните до момента проучвания са разнопосочни за връзката на ИТМ с автономната функция. Изводите от двете проучвания са сходни с нашите данни и показват корелация на ИТМ с наличието на САД, (40, 55) докато други изследвания отхвърлят подобна връзка. (17, 28, 34, 49, 57, 71) Широко разпространено е схващането, че инсулиновата резистентност е подлежащия патогенетичния механизъм отговорен за развитие на САД, особено на нарушения в симпатикусовия дял. (30) Добре известно е, че нивото на инсулинова резистентност корелира предимно с висцералната, а не с общотелесната мастна маса (24) и следователно като маркер за общотелесна мастна маса ИТМ се явява предиктор на автономна дисфункция само при високите степени на затлъстяване, където се очаква да се развие и инсулинова резистентност, що се касае до оценката на симпатикуса. При парасимпатикусовия тонус се натрупват данни за наличие на функционални отклонения дори при липса на инсули-

Фигура 1. Средни стойности на симпатикусовата (LFa) и парасимпатикусовата (RFa) активност в покой в групите според индекса на телесна маса (ИТМ) – с нормално тегло (ИТМ 18-24,9 кг/м²), наднормено тегло (ИТМ 18-24,9 кг/м²), затлъстяване I ст. (ИТМ 30-34,9 кг/м²), затлъстяване II ст. (ИТМ 35-39,9 кг/м²), и затлъстяване III ст. (ИТМ ≥ 40 кг/м²).



* p=0,005 vs ИТМ 18-24,9; ** p=0,001 vs ИТМ 18-24,9;
 # p=0,049 vs ИТМ 18-24,9; ## p=0,004 vs ИТМ 18-24,9;
 ^ p=0,015 vs ИТМ 25-29,9; + p=0,004 vs ИТМ 25-29,9;

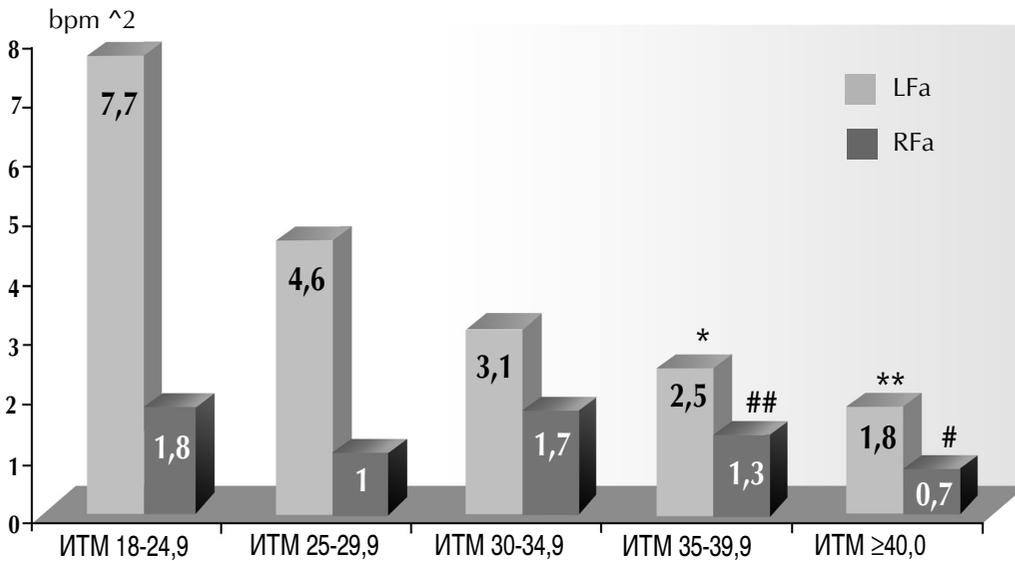


Фигура 2. Средни стойности на парасимпатикусовата (RFa) активност при теста с дълбоко дишане в групите според индекса на телесна маса (ИТМ) – с нормално тегло (ИТМ 18-24,9 кг/м²), наднормено тегло (ИТМ 25-29,9 кг/м²), затлъстяване I ст. (ИТМ 30-34,9 кг/м²), затлъстяване II ст. (ИТМ 35-39,9 кг/м²), и затлъстяване III ст. (ИТМ ≥ 40 кг/м²).

* p=0,018 vs ИТМ 18-24,9; ** p=0,003 vs ИТМ 18-24,9; *** p=0,001 vs ИТМ 18-24,9

нова резистентност, (15) което обяснява по-силната парасимпатикусова корелация дори с ниските степени на затлъстяване. Важно е да се има предвид, че като предиктор за смъртност дори при лицата без подлежащи сърдечно-съдови заболявания, (23) установеният намален парасимпатикусов тонус крие сериозен риск при лицата дори с нискостепенни отклонение в телесното тегло.

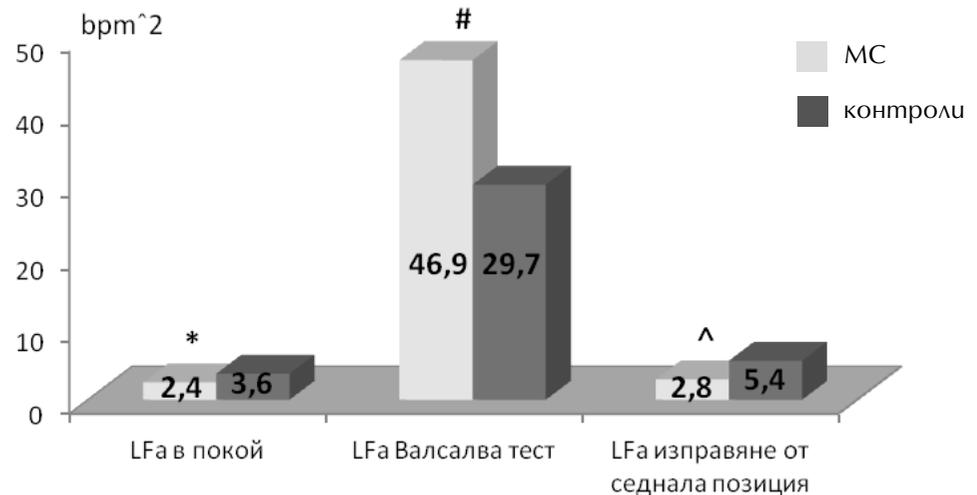
В настоящото проучване е оценена и ролята на отделните параметри, характеризиращи разпределението на мастната тъкан в организма, върху автономния баланс. Малко са проведените проучвания, сравняващи различните показатели за мастна тъкан с наличието на автономна дисфункция. Процентът общотелесна мастна маса, отразяващ генерализираното разпределение на мастите, както и обикол-



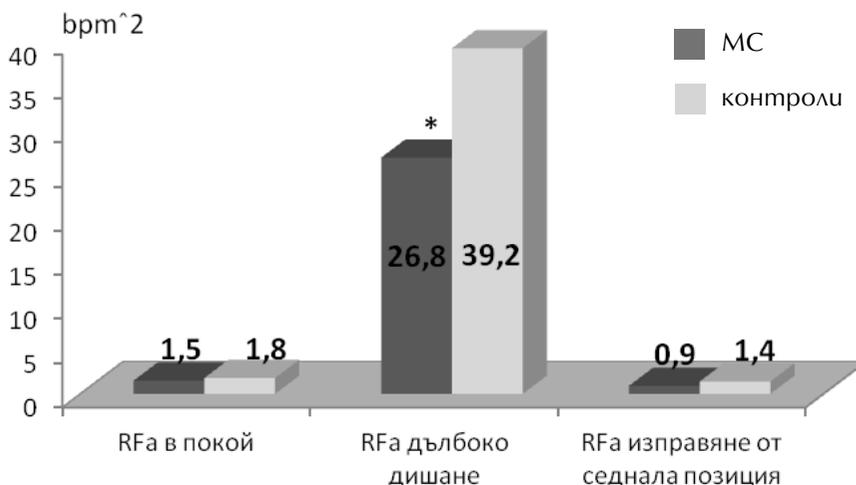
Фигура 3. Средни стойности на симпатикусовата (LFa) и парасимпатикусовата (RFa) активност след изправяне от седнало положение в групите според индекса на телесна маса (ИТМ) – с нормално тегло (ИТМ 18-24,9 кг/м²), наднормено тегло (ИТМ 25-29,9 кг/м²), затлъстяване I ст. (ИТМ 30-34,9 кг/м²), затлъстяване II ст. (ИТМ 35-39,9 кг/м²), и затлъстяване III ст. (ИТМ ≥ 40 кг/м²).

* p=0,037 vs ИТМ 25-29,9; ** p=0,019 vs ИТМ 25-29,9;
p=0,019 vs ИТМ 18-24,9; ## p=0,023 vs ИТМ 18-24,9

Фигура 4. Средни стойности на симпатикусовата (LFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове – дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнало положение в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с и без МС.



*p=0,035 vs контроли; #p=0,002 vs контроли; ^p=0,035 vs контроли



Фигура 5. Средни стойности на парасимпатикусовата (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове – дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнало положение в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с и без МС.

* p=0,039 vs контроли

Таблица 3. Корелационна зависимост между нивото на симпатикусовата (LFa) и парасимпатикусовата (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове - дълбоко дишане, Валсалба и изпращане от седнало положение, и изследваните метаболитни компоненти (ИТМ), обиколка на талията, % общотелесна мастна маса, висцерална мастна маса, систолно и диастолно артериално налягане (АН), общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол и триглицериди) и С-реактивен протеин.

	LFa в покой		RFa в покой		Дълбоко дишане		LFa Валсалба		LFa изпращане		RFa изпращане	
	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p
ИТМ	-0,35	<0,001	-0,26	0,005	-0,33	<0,001	0,20	0,037	-0,40	<0,001	-0,19	0,052
Талия	-0,32	0,001	-0,34	0,001	-0,39	<0,001	0,21	0,032	-0,33	0,001	-0,19	0,052
%телесна маса	-0,42	<0,001	-0,25	0,008	-0,32	0,001	0,01	0,903	-0,42	<0,001	-0,25	0,009
Висцерална маса	-0,47	<0,001	-0,44	<0,001	-0,43	<0,001	0,10	0,267	-0,50	<0,001	-0,35	<0,001
Систолно АН	-0,31	0,001	-0,32	0,001	-0,37	<0,001	-0,07	0,461	-0,37	<0,001	-0,28	0,003
Диастолно АН	-0,27	0,004	-0,30	0,001	-0,26	0,006	0,08	0,402	-0,31	0,001	-0,23	0,016
Общ холестерол	-0,15	0,115	-0,25	0,008	-0,23	0,014	-0,10	0,312	-0,20	0,037	-0,30	0,001
HDL холестерол	0,03	0,767	0,08	0,437	0,11	0,247	-0,25	0,007	0,05	0,629	-0,03	0,796
LDL холестерол	-0,20	0,039	-0,28	0,004	-0,31	0,001	-0,10	0,336	-0,20	0,043	-0,30	0,002
Триглицериди	-0,15	0,131	-0,22	0,025	-0,16	0,101	0,17	0,082	-0,15	0,140	-0,16	0,102
С-реактивен протеин	-0,26	0,008	-0,08	0,415	-0,25	0,010	0,05	0,593	-0,27	0,006	-0,003	0,974

ката на талията и площта на висцералната мастна маса, отговарящи на централното затлъстяване, корелират негативно с нивото на активност на двата дяла на автономната нервна система, като корелацията е най-силна при висцералната маса. Литературните данни са в подкрепа на установените от нас зависимости. Редица проучвания съпоставят ролята на общотелесното спрямо висцералното затлъстяване. При някои от тях е установена корелация на общотелесното мастно натрупване с нарушенията във вариабилитета на сърдечната честота, (12, 54, 61, 73) но като цяло преобладава схващането за по-тясна корелация на абдоминалното натрупване със степента на автономен дисбаланс. Windham и Christou установяват намален парасимпатиков и симпатиков тонус при висцерално спрямо общотелесно затлъстяване. (19, 71) Assoumou и Koskiper определят антропометричното измерване на обиколката на талията като най-силен предиктор за намален HRV. (7, 38) Beske установява независима корелация между висцералната мастна тъкан и намаления барорецепторен рефлекс при мъже. (8) Farah и Damodaran регистрират автономна дисфункция за сметка на вагусова хипоактивност и симпатикусова

хиперактивност при централно мастно натрупване. (20, 26) Установената връзка между висцералната мастна маса и САД не е изненадваща. Автономната нервна система инервира мастните тена, които са позитивно асоциирани с продукцията на катехоламини от автономните нерви. (22, 39) Биологичният механизъм, чрез който висцералната мастна маса допринася за нарушенията на сърдечната автономна функция, най-вероятно е свързан с производството и секрецията на множество цитокини. (52, 53)

Различията в използваните параметри, оценяващи, както мастната тъкан в организма, така и нивото на автономната функция биха могли да обяснят до голяма степен известните различия в литературните данни. Най-често прилагания честотен анализ включва измерването само на вариабилитета на сърдечната честота, без да измерва дихателната аритмия, като този подход разделя спектъра на нискочестотен диапазон (Low Frequency – LF), включващ симпатикусови и парасимпатикусови модуляции, и високочестотен (High Frequency - HF), включващ само парасимпатикусовата активност. Това съучастие на двата дяла на автономната нервна система в една част от спектъра – LF не позволява детайлна интерпретация на получените резултати по отношение независимата симпатикусова и парасимпатикусова активност. (6)

По отношение на артериалната хипертония резултатите от проведеното изследване показват негативна корелация с LFa и RFa в покой и в хода на клиничните тестове, като изключение прави само Валсалва пробата, при която симпатикусовата активност не показва значима разлика. Нашите резултати се подкрепят и от данните в литературата за връзка на систолното и диастолното артериално налягане с намалена симпатикусова и парасимпатикусова активност, (33, 51) както и за асоциация изолирано само на систолното артериално налягане с повишено отношение LF/HF като мярка за симпато-вагален баланс при жените, (38) както и с намален общ и пара-

симпатикусов тонус, при повишена сърдечна честота при млади възрастни. (59) Налице са и проучвания, които отхвърлят връзка на артериалната хипертония с автономната функция. (7,16)

Връзката на САД с общотелесното и висцералното затлъстяване, от една страна, и връзката ѝ с артериалната хипертония, от друга, независимо от глюкозния толеранс може да обясни синергичното действие на трите основни компонента на метаболитния синдром – затлъстяване, артериална хипертония и глюкозен интолеранс върху сърдечно-съдовата система, посредством нарушения в автономния контрол.

В проучваната кохорта се установи значима негативна корелация на двата дяла – LFa и RFa от нискочестотния спектър на HRV с LDL холестерола и негативна корелация на RFa с общия холестерол. Резултатите ни са сходни с данните от проучването на Christensen, който също установява негативна връзка на вариабилитета на сърдечната честота при 24-часово мониториране с нивата на общия и LDL холестерола при мъже с и без данни за ИБС, (18) подкрепени и от изследването на Danev и колеktiv. (21) Не установихме сигнификантна разлика между автономната активност и нивата на триглицеридите и HDL холестерола като част от обусловената от инсулиновата резистентност „атерогенна триада“ заедно с малките плътни LDL-частици. Публикувани са няколко проучвания с еднопосочни резултати за липса на връзка, както на триглицеридите, (7, 38) така и на HDL холестерола (7, 33, 51, 59) със САД. Има и данни за наличие на корелация на триглицеридите с всички честотни параметри на автономния контрол, (35, 51, 57, 59) като в някои кохорти те са положително обусловени и се установяват само при мъже. (32, 33) По отношение на HDL холестерола е показана негативна връзка с отношението LF/HF и LF в цялата популация, но особено при възрастни жени, (7) докато LF/HF е свързано с HDL нивата при мъже с интелектуални увреждания. (16) На базата на получените резултати може да се спе-

кулира, че автономната дисфункция е асоциирана с параметрите извън „атерогенната триада“ – общ холестерол и LDL холестерол. При интерпретацията на тези резултати е необходимо да се има предвид факторът инсулинова резистентност като пусков механизъм за отпадане на инхибиторния ефект на инсулина върху хормон-чувствителната липаза с резултат атерогенна дислипидемия от една страна и като подлежащ механизъм за промяна в автономния тонус от друга. Директното съпоставяне на отделните компоненти на липидния профил с честотните параметри на вариабилитета на сърдечната честота не е информативно за степента на инсулинова резистентност и вероятно не дава надеждна оценка на взаимовръзката на САД с дислипидемията.

Наличните до момента литературни данни за характеристиката на автономната функция при вече оформен метаболитен синдром са много разнопосочни. По отношение на парасимпатиковата функция данните са по-еднопосочни и дават намалена активност. Що се отнася до симпатиковата нервна система редица проучвания показват автономен дисбаланс за сметка на симпатикова хипоактивност (7, 13, 15, 16, 32, 50, 51) или хиперактивност. (38, 58, 63) В настоящото проучване при разделението на участниците в зависимост от наличието на метаболитен синдром (66) се установи парадоксална реакция на симпатиковата функция - значимо намален тонус в покой и след изправяне ($p=0.035$) и парадоксално покачване в хода на Валсалва пробата ($p=0,002$), при значимо намален парасимпатиков отговор в хода на теста с дълбоко дишане ($p=0,039$) и липса на сигнификантна разлика в парасимпатиковата активност в покой и след изправяне между отделните групи. Тези резултати са сходни с голяма част от публикуваните в литературата данни. В унисон с настоящите резултати е проучването на Tentolouris, което показва повишена симпатикова и намалена парасимпатикова активност при МС. (63) По отношение на парасимпатиковата функция е известно

по-ранното засягане на повърхностно разположените нервни влакна в хода на увеличаващ се метаболитен риск като (15) Chang и колектив установяват намалена парасимпатикова активност още при наличие само на един рисков метаболитен фактор без наличие на инсулинова резистентност, докато натрупването на повече рискови компоненти води до развитие на инсулинова резистентност с последваща симпатикова хиперактивност, (30) т. е. се подкрепя тезата, че инсулиновата резистентност води до повишаване нивото на симпатиковия тонус и наличието на автономен дисбаланс е различно в зависимост от наличието или не на инсулинова резистентност. При задълбочаване на автономния дисбаланс постепенно се стига и до симпатикова невронална органична увреда, което е свързано с редуциране на симпатиковия тонус. Следователно нашето проучване подкрепя твърдението, че нарушенията в автономния баланс се явяват на ранен етап от развитието на метаболитния синдром с парасимпатикова засягане, като авансирането на метаболитните отклонения води до симпатикова хиперактивност свързана с инсулиновата резистентност. (41, 47, 25) При прогресиране на метаболитния риск с натрупване на повече рискови компоненти съответно прогресира и намаляването на HRV, като отражение на автономната функция. (32, 58) Постава се въпросът дали наличието на оформен метаболитен синдром или инсулиновата резистентност per se е предиктор на САД? Резултатите ни подкрепят интегралната роля на автономната нервна система при пациентите с метаболитни отклонения. Дали затлъстяването е инициращ фактор за МС (64) или първично нарушение в автономната функция води до нарушение на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, (14) остава неясно.

В настоящото изследване установихме слаба негативна корелация на С-реактивния протеин като маркер на нискостепенно възпаление с LFa в покой и изправяне ($r=-0,26$, $p=0,008$; $r=-0,25$, $p=0,010$) и RFa при

места с дълбоко дишане ($r=-0,27$, $p=0,006$). В литературата се натрупват все повече данни за връзка на възпалението със САД, опосредствана от холинергичните невронални пътища. (69) Нашите резултати са подкрепени от друго проучване при 611 здрави възрастни, което също показва обратна връзка между нивата на С-реактивния протеин и HRV. (65) Lieb при изследване на 757 лица с новооткрит захарен диабет установява намален вариабилитет на сърдечната честота и сигнификантна корелация с повишени серумни нива на маркерите на възпалението – С-реактивен протеин и интерлевкин-6. С оглед тези данни се приема схващането, че холинергичните противовъзпалителни пътища оказват тонична инхибиция на вродените имунни реакции и могат да бъдат таргети за бъдещи интервенции. (44)

Заклучение

Затлъстяването е свързано с наличие на сърдечно-съдова автономна дисфункция, която се загълбочава с увеличаване степенята на затлъстяване и при наличие на метаболитен синдром. Централното затлъстяване, артериалното налягане, общият и LDL холестерол, и С-реактивният протеин корелират с нивото на симпатикосовата и парасимпатикосовата активност и увеличават сърдечно-съдовия риск при лица с НормГТ.

Резултатите от настоящото проучване съответстват до голяма степен на натрупаните до момента в литературата данни за тясна корелация между автономната функция с основните метаболитни параметри и възпалителни маркери като медиращ механизъм за повишения сърдечно-съдов риск при лицата с метаболитни отклонения определяни като първично рисковите категории.

Настоящото изследване е финансирано от Медицински Университет - София, във връзка с одобрен научно-изследователски проект № 19-Д по договор №2-Д/2012г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Румяна Димова
Клиника по Диабетология,
Клиничен Център по Ендокринология
Ул. Здраве № 2, София 1431, България
e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

The Relationship Between Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Metabolic Parameters and hsCRP in Normoglycemia

Dimova Romyana, Tankova Tsvetalina, Chakarova Nevena, Groseva Greta, Dakovska Lilia

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

Abstract

Aim: The aim of the study was to evaluate the presence of cardiovascular autonomic dysfunction (CAD) at different stage of obesity and in the presence of metabolic syndrome, and its association with metabolic parameters and hsCRP in subjects with normal glucose tolerance (NGT).

Material and methods: A total of 111 subjects – 69 females and 42 males (mean age 42.8 ± 14,7 years, mean BMI 30,0 ± 6,8 kg/m²) with NGT, divided into 5 groups according to BMI: 28 normal weight, 32 overweight, 25 obesity class I, 15 class II, and 11 class III, and into 2 groups according the presence of Metabolic syndrome (MetS) – 47 with MetS and 64 controls were enrolled in a cross-sectional study. Glucose tolerance was studied during OGTT. Anthropometric indices, blood pressure and serum lipids were measured. Body composition was estimated by impedance analysis (InBody 720). The presence of CAD was assessed by ANX-3,0 using frequency-domain analysis during standard clinical tests – deep breathing, Valsalva and standing from a seated position.

Results: Sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PSNS) activity at rest and standing were significantly decreased in obesity class II ($p=0,005$, $p=0,001$ and $p=0,049$, $p=0,004$, resp.) and class III ($p=0,037$, $p=0,019$ and $p=0,019$, $p=0,023$, resp.) as compared to normal weight, and PSNS activity during deep breathing was diminished in all obesity groups ($p=0,018$, $p=0,003$ and $p=0,001$, resp.) as compared to normal weight. In the presence of MetS SNS activity is significantly declined at rest ($p=0,035$) and standing ($p=0,035$), and increased during Valsalva ($p=0,002$) as compared to controls, whilst PSNS activity is significantly lower during Deep breathing ($p=0,039$) as compared to controls, and there was no statistically significant difference at rest and standing between groups. Significant negative correlation was observed between SNS and PSNS activity and BMI, waist, total body fat, visceral fat area, systolic and diastolic blood pressure, total and LDL cholesterol, and hsCRP.

Conclusion: Obesity is associated with cardiovascular autonomic function deterioration which worsen with the progression of obesity stage and the presence of MetS. Central obesity, blood pressure, total and LDL cholesterol and hsCRP correlate with autonomic dysfunction and increase cardiovascular risk in subjects with NGT.

KEY WORDS: cardiovascular autonomic function, obesity, Metabolic syndrome, normal glucose tolerance, cardiovascular risk, hsCRP

Introduction

Heart rate variability (HRV) analysis is a noninvasive method for an assessment of cardiac autonomic nervous system function (CAF) in different clinical conditions such as diabetic neuropathy, (46) obesity, (31) myocardial infarction, (36) sudden cardiac death, (27) and congestive heart failure. (29) Depressed HRV has a predictive value for an increased mortality rate not only in subjects with cardiovascular diseases, (68) but also in the general population. (23) In diabetic patients reduced HRV indicates the presence of cardiac autonomic neuropathy which represents a serious complication associated with approximately two-fold increase in all-cause mortality in this population, (48) sudden cardiac death, (60) and silent myocardial ischemia. (70) Thus, diminished HRV demonstrates a significant cardiovascular risk enhancement and is considered as a reliable mortality predictor. (11, 36, 45)

A pandemic increased prevalence of obesity and metabolic syndrome associated with modern lifestyle has been observed in general population, including children and adolescents, in recent years. (72) Numerous studies have demonstrated that obesity, particularly visceral, is directly related to a higher incidence of arterial hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, as well as an increased mortality risk. (24, 56) Although the exact pathogenetic mechanism causing increased cardiovascular death in obese subjects remains unclarified, reduced HRV is considered as a potential mechanism involved in sudden cardiac death in these cases. Therefore, in recent years there has been an increased scientific interest in assessment of CAF in the presence of metabolic abnormalities.

Association of cardiovascular autonomic dysfunction (CAD) with obesity is established in animal model studies which show a significantly reduced sympathetic activity. (12) In human studies results are not so explicit as an abnormal heart rate variability due to decreased parasympathetic (73) or sympathetic (54) function, or both, (61) has been observed, and a paradoxically increased sympathetic nervous system activity has been found as well. (73)

Other studies have been referred to investi-

gate the relationship of specific body fat distribution, and the predictive value of general and visceral obesity for the presence of HRV abnormalities. Results of these studies are largely controversial. Farah et al show greater significance of central obesity as a predictor of autonomic control impairments in normotensive adolescents with obesity, (26) supported by Laederach-Hofmann et al findings in a cohort of old males and females. (40) Contrary to the results above Poliakova et al study men with metabolic syndrome (MetS) and assume the total body fat in percentages as the strongest marker correlating with HRV. (57) There are some studies, in which body mass index (BMI) is outlined as an important marker correlating with decreased HRV, (40, 55) but several other studies have shown no association of HRV parameters with BMI, (17, 34, 49, 57, 71) including Freeman et al study in which general adiposity is not associated with autonomic derangements in older men. (28)

As a whole it remains unclear whether more precise markers of body fat distribution are more accurate predictors of reduced HRV than standard anthropometric parameters, and whether total body fat as compared to visceral adipose tissue contributes more to HRV deterioration.

At the same time, obesity has been shown to be related to the other metabolic abnormalities in the MetS, which have also been suggested to be associated with CAD. The relationship between CAD and hyperinsulinemia, insulin resistance and elevated plasma glucose has been proven. (43) There is accumulating data in the literature for its relation to arterial hypertension (33,38,51,59) and dyslipidemia (35,57) as well. CAD has been observed even in healthy population. (67) Therefore, it is necessary to evaluate each metabolic parameter simultaneously with obesity indexes, in order to clarify their individual contribution to HRV alterations. The absence of glucose tolerance impairments assumed more precise assessment of correlation strength of other metabolic components with CAD.

Recently, there has been increasing evidence in the literature that the inflammatory response is mediated by neurons of the autonomic nervous system via activation of cholin-

Table 1. Main characteristics (number, gender distribution, mean age and body mass index (BMI)) of the participants in the groups according to body mass index (BMI) - with normal weight (BMI 18-24,9 kg/m²), overweight (BMI 25-29,9 kg/m²), obesity class I (BMI 30-34,9 kg/m²), obesity class II (BMI 35-39,9 kg/m²), and obesity class III (BMI ≥ 40 kg/m²).

	Number	Males	Females	Age	BMI
Normal weight	28	9	19	36,3±14,6	21,8±2,0
Overweight	32	11	21	48,8±13,3	27,6±1,6
Obesity class I	25	12	13	39,2±15,7	32,3±1,3
Obesity class II	15	5	10	44,7±14,0	36,9±1,3
Obesity class III	11	5	6	47,1±10,0	43,2±2,4

Table 2. Main characteristics (number, gender distribution, mean age and body mass index (BMI)) of the participants in the groups with and without Metabolic syndrome (MetS).

	Number	Males	Females	Age	BMI
With MetS	47	26	21	47,4±12,5	33,6±6,2
Without MetS	64	16	48	39,7±15,3	27,3±6,0

gic anti-inflammatory pathways. (69) The link between HRV and inflammation, estimated by measuring high sensitive C-reactive protein (hsCRP), has been demonstrated both in individuals with acute coronary syndrome (42) and in those without cardiovascular disease. (37)

The aim of this study is to evaluate the presence of CAD, assessed by HRV, in overweight and at different stage of obesity; to perform comparative analysis of CAD in subjects with MetS as compared to a control group without MetS; and to investigate the relation of CAD with metabolic components – BMI, waist circumference, total body fat, visceral fat area, blood pressure, lipid profile and hsCRP as a marker of inflammation in subjects with normal glucose tolerance (NGT).

Material

A total of 111 subjects – 69 females and 42 males, mean age 42,8±14,7 (from 10 to 82 years), mean BMI 30,0±6,8 kg/m² and NGT were included in the study. They were recruited at the Department of Diabetology, Clinical Centre of Endocrinology, Medical University Sofia

within a screening program for diabetes mellitus.

As exclusion criteria were adopted: impairments of glucose homeostasis or taking anti-diabetic medications, arrhythmias or taking anti-arrhythmic drug therapy and experienced vascular events.

Participants in this cross-sectional study were divided into five groups according to BMI – 28 subjects with BMI 18-24,9 kg/m² (mean age 36,3±14,6); 32 subjects with BMI 25-29,9 kg/m² (mean age 48,8±13,3); 25 subjects with BMI 30-34,9 kg/m² (mean age 39,2±15,7); 15 subjects with BMI 35-39,9 kg/m² (mean age 44,7±14,0); and 11 subjects with BMI ≥ 40 kg/m² (mean age 47,1±10,0), and into two groups according to presence of MetS – 47 subjects with MetS (mean age 47,4±12,5, mean BMI 33,6 kg/m²), and 64 subjects without MetS (mean age 39,4±12,5, mean BMI 27,3 kg/m²). The main characteristics of the different groups are displayed in *Tables 1* and *2*.

All subjects declared their written informed consent and were familiar with the aims, methods and risks of participating in the study in accordance with the Helsinki Declaration and

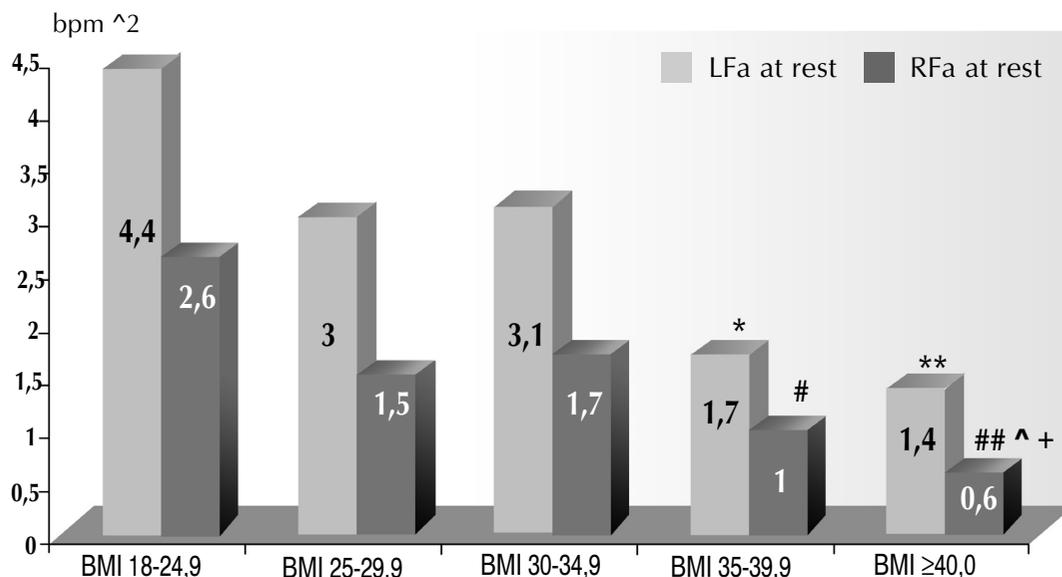


Figure 1. Main values of sympathitec (LFa) and parasympathetic (RFa) activity at rest in the groups according to body mass index (BMI) - with normal weight (BMI 18-24,9 kg/m²), overweight (BMI 25-29,9 kg/m²), obesity class I (BMI 30-34,9 kg/m²), obesity class II (BMI 35-39,9 kg/m²), and obesity class III (BMI ≥ 40 kg/m²).

* p=0,005 vs BMI 18-24,9; ** p=0,001 vs BMI 18-24,9;
 # p=0,049 vs BMI 18-24,9; ## p=0,004 vs BMI 18-24,9;
 ^ p=0,015 vs BMI 25-29,9; + p=0,004 vs BMI 25-29,9;

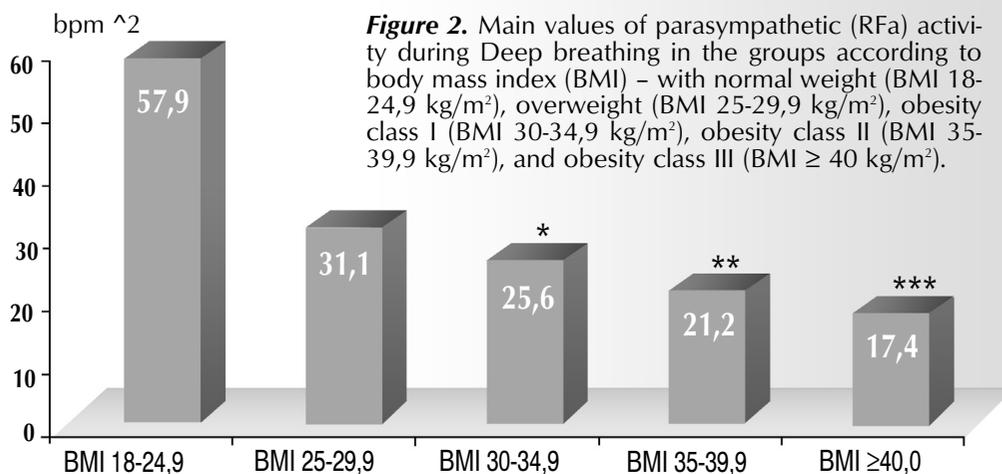


Figure 2. Main values of parasympathetic (RFa) activity during Deep breathing in the groups according to body mass index (BMI) - with normal weight (BMI 18-24,9 kg/m²), overweight (BMI 25-29,9 kg/m²), obesity class I (BMI 30-34,9 kg/m²), obesity class II (BMI 35-39,9 kg/m²), and obesity class III (BMI ≥ 40 kg/m²).

* p=0,018 vs BMI 18-24,9; ** p=0,003 vs BMI 18-24,9; *** p=0,001 vs BMI 18-24,9

rules of Good Clinical Practice, as the study was approved by the Ethics Committee of the Medical University, Sofia.

Methods

All participants were interviewed for the presence of glucose tolerance disorders, anti-diabetic therapy, arrhythmias and anti-arrhythmic drug administration, and the presence of ischemic heart disease and experienced vascular events.

Antropometric parameters were measured - height, weight and waist circumference, and BMI was calculated. Categories of glucose tolerance were evaluated during a standard oral glucose tolerance test (OGTT) applying 2006 WHO criteria. In all participants at fasting were assessed: lipid profile and hsCRP (Roche Diagnostics). Arterial blood pressure was measured in standart conditions. Body composition was esti-

mated by impedance analysis (InBody 720). The 2005 IDF definition of the MetS was used. Statistical analysis of the data was performed by SPSS 19,0 (SPSS, Chicago, USA).

Autonomic nervous system (ANS) function evaluation was performed with ANS-3,0 autonomic monitoring system (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA) – software that computes sympathetic (SNS) and parasympathetic (PSNS) nervous system activity using „frequency-domain“ analysis applying standard clinical tests – deep breathing, Valsalva maneuver and standing from a seated position. The ANS-3,0 method computes sympathetic (Low Frequency area - LFa) and parasympathetic (Respiratory Frequency area - RFa) activity applying spectral analysis of Respiratory Activity – RA with concomitant spectral analysis of HRV. RA is estimated during impedance plethysmography and HRV – during a standard electrocardiographic record. (5,62) The spectral analysis is performed applying continuous wavelet transformation – CWT using Morlet wave. (5, 8, 9) The ANS-3,0 method is focused on the low-frequency range of the spectrum fixed between 0,04-0,15 Hz, (62) Akselrod et al (1-4) defined the parasympathetic portion as centred on the Fundamental Respiratory Frequency (FRF) – RFa. (6) The remaining portion of the analysis interval of HRV spectrum corresponds to the sympathetic activity (Low Frequency area - LFa). (5, 8, 9)

Results

SNS and PSNS activity at rest were found significantly decreased in extreme obesity class II ($p=0,005$ and $p=0,001$, resp.) and class III ($p=0,037$ and $p=0,019$, resp.) as compared to normal weight, and PSNS activity was significantly diminished in overweight ($p=0,015$) and obesity class I ($p=0,004$) in comparison to normal weight as well (Figure 1). RFa during deep breathing was declined in all obesity groups ($p=0,018$, $p=0,003$ and $p=0,001$, resp.) as compared to normal weight (Figure 2). There was no statistically significant difference in LFa levels during Valsalva among groups. SNS and PSNS activity after standing demonstrate significant decrease in severe obesity (Figure 3).

SNS activity was established significantly

declined at rest ($p=0,035$) and standing ($p=0,035$), and paradoxically increased during Valsalva ($p=0,002$) in the group with the presence of MetS as compared to controls (Figure 4), whilst PSNS activity was significantly lower during Deep breathing ($p=0,039$) as compared to controls, and there was no statistically significant difference at rest and standing between groups (Figure 5).

Significant negative correlation was observed in the cohort between SNS and PSNS activity and a number of metabolic parameters – BMI, waist circumference, total body fat, visceral fat area, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol and LDL cholesterol. hsCRP showed a significant negative correlation with sympathetic activity at rest and standing, while the parasympathetic function correlated negatively with the inflammatory marker only during deep breathing test (Table 3).

Discussion

The results of this study reveal a significantly reduced PSNS activity during applied clinical tests in the groups with higher obesity class as compared to normal weight and the difference remains significant at initial baseline even in comparison to overweight and obesity class I. Data on SNS activity is largely ambivalent. A decline in LFa at rest and standing has been recorded in the groups with extreme obesity as compared to normal weight, whereas there is no statistically significant difference in the sympathetic tone during Valsalva challenge. The published data on the relationship of BMI with the autonomic function is rather conflicting. Findings based on two studies are quite similar to our data demonstrating a significant correlation between BMI and the presence of CAD, (40, 55) whilst a great deal of other studies do not support this link. (17, 28, 34, 49, 57, 71) It is widely supposed that insulin resistance is the underlying pathogenetic mechanism responsible for the development of CAD, particularly sympathetic tone disturbances. (30) It is well-known that insulin resistance correlates predominantly with visceral fat area than with total body fat (24) and, therefore, BMI – as a marker of general obesity, appears to serve as a predictor of auto-

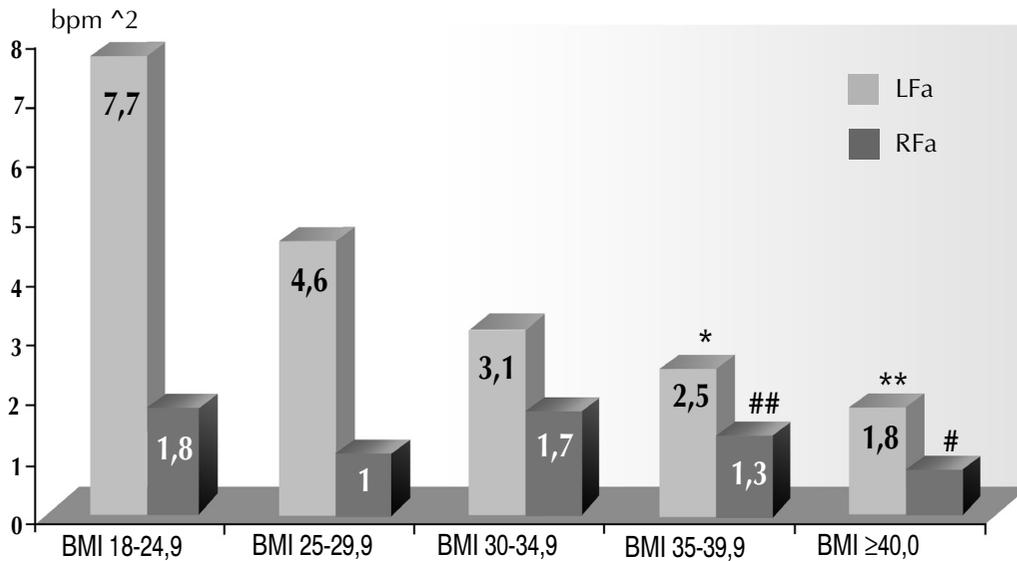
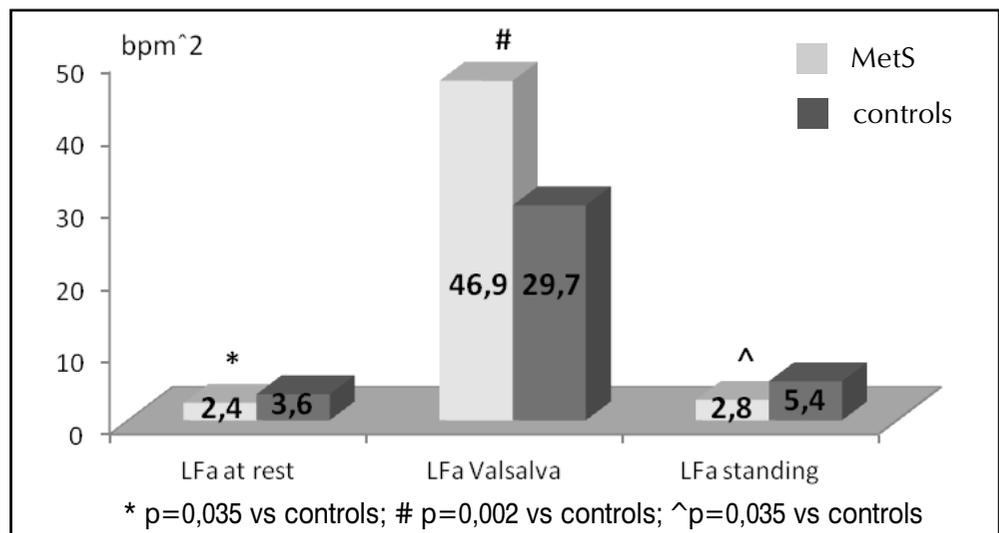


Figure 3. Main values of sympathitec (LFa) and parasympathetic (RFa) activity after standing from a seated position in the groups according to body mass index (BMI) - with normal weight (BMI 18-24,9 kg/m²), overweight (BMI 25-29,9 kg/m²), obesity class I (BMI 30-34,9 kg/m²), obesity class II (BMI 35-39,9 kg/m²), and obesity class III (BMI ≥ 40 kg/m²).

* p=0,037 vs BMI 25-29,9; ** p=0,019 vs BMI 25-29,9;
p=0,019 vs BMI 18-24,9; ## p=0,023 vs BMI 18-24,9

Figure 4. Main values of sympathitec (LFa) activity at rest and during clinical tests - Deep breathing, Valsalva and standing from a seated position in the groups with and without Metabolic syndrome (MetS).



* p=0,035 vs controls; # p=0,002 vs controls; ^p=0,035 vs controls

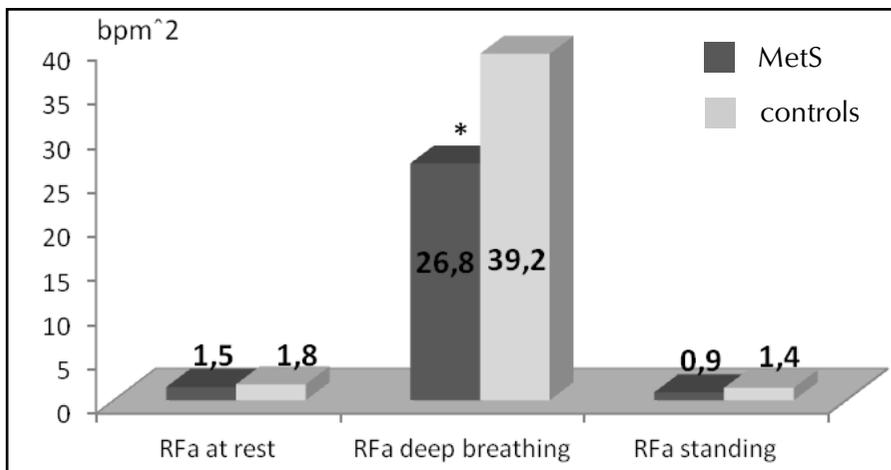


Figure 5. Main values of parasympathitec (RFa) activity at rest and during clinical tests - Deep breathing, Valsalva and standing from a seated position in the groups with and without Metabolic syndrome (MetS).

* p=0,039 vs controls

Table 3. Correlation between sympathetic (LFa) and parasympathetic (RFa) activity at rest and during clinical tests - Deep breathing, Valsalva and standing from a seated position, and studied metabolic parameters (BMI, waist circumference, % body fat, visceral fat area, systolic and diastolic blood pressure (BP), total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides), and hsCRP.

	LFa at rest		RFa at rest		RFa Deep breathing		LFa Valsalva maneuver		LFa standing		RFa standing	
	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p	Corr Coeff (r)	p
BMI	-0,35	<0,001	-0,26	0,005	-0,33	<0,001	0,20	0,037	-0,40	<0,001	-0,19	0,052
Waist circumference	-0,32	0,001	-0,34	0,001	-0,39	<0,001	0,21	0,032	-0,33	0,001	-0,19	0,052
% body fat	-0,42	<0,001	-0,25	0,008	-0,32	0,001	0,01	0,903	-0,42	<0,001	-0,25	0,009
Visceral fat	-0,47	<0,001	-0,44	<0,001	-0,43	<0,001	0,10	0,267	-0,50	<0,001	-0,35	<0,001
Systolic BP	-0,31	0,001	-0,32	0,001	-0,37	<0,001	-0,07	0,461	-0,37	<0,001	-0,28	0,003
Diastolic BP	-0,27	0,004	-0,30	0,001	-0,26	0,006	0,08	0,402	-0,31	0,001	-0,23	0,016
Total cholesterol	-0,15	0,115	-0,25	0,008	-0,23	0,014	-0,10	0,312	-0,20	0,037	-0,30	0,001
HDL cholesterol	0,03	0,767	0,08	0,437	0,11	0,247	-0,25	0,007	0,05	0,629	-0,03	0,796
LDL cholesterol	-0,20	0,039	-0,28	0,004	-0,31	0,001	-0,10	0,336	-0,20	0,043	-0,30	0,002
Triglycerides	-0,15	0,131	-0,22	0,025	-0,16	0,101	0,17	0,082	-0,15	0,140	-0,16	0,102
hsCRP	-0,26	0,008	-0,08	0,415	-0,25	0,010	0,05	0,593	-0,27	0,006	-0,003	0,974

onomic dysfunction, with respect to SNS tone evaluation, only in extreme obesity. As regards PSNS tone, there is accumulating evidence of parasympathetic function abnormalities even in the absence of insulin resistance, (15) which clarifies the stronger correlation of parasympathetic deterioration even with lower BMI. It is essential to envisage that as a mortality predictor even in subjects without cardiovascular diseases, (23) a reduced parasympathetic tone carries a serious risk in individuals with a slightly elevated BMI score.

This study aimed to assess the independent role of various parameters, used for the characterization of body fat distribution, on autonomic balance. There are only few studies focused on comparing different indicators of body fat with the presence of autonomic dysfunction. Our study demonstrates negative correlation of total body fat expressed as a percentage, reflecting the general obesity, and waist circumference and visceral fat area, reflecting central obesity, with both SNS and PSNS activity, and the correlation is particularly strong with visceral fat accumulation. Existing literature data is in support of our findings. Several studies have compared the role of general against visceral obesity. Some studies have established a correlation of total body fat accumulation with alterations in HRV (12, 54, 61, 73) but the

results from the majority of studies focused on this issue have prevailed over the assumption of a stronger correlation of abdominal fat accumulation with the stage of autonomic imbalance. Windham and Christou have pointed out a reduced SNS and PSNS tone in central obesity as compared to general obesity. (19,71) Assoumou and Koskinen results are in accordance with the latter and have determined the anthropometric measurement of waist circumference as the strongest predictor of reduced HRV. (7,38) Beske has established an independent correlation between visceral fat mass and reduced baroreceptor reflex in males. (8) Farah and Damodaran have observed autonomic dysfunction manifested by vagal hypoactivity and sympathetic hyperactivity in the state of central fat accumulation. (20,26) The established relationship concerning visceral fat mass and CAD is not surprising. Autonomic nervous system innervates fat depots which are positively associated with the production of catecholamines from autonomic nerves. (22, 39) The underlying biological mechanism responsible for visceral fat mass contribution to cardiac autonomic function impairments probably is related to production and secretion of a variety of cytokines. (52, 53)

Discrepancy in the published data on this issue is to a high extent due to a wide range of parameters used for body fat distribution and autonomic function evaluation. The most commonly applied frequency-domain analysis involves spectral-domain HRV measures alone without analysis of RSA. This approach divides the HRV spectrum into Low Frequency band (LF), a mixed measure of sympathetic and parasympathetic modulations, and High Frequency band (HF), a measure only of PSNS activity. The combined measure of the two branches of ANS in LF region prevents an accurate interpretation of the results obtained with regard to the independent assessment of SNS and PSNS activity. (6)

In terms of arterial hypertension the results of this study represent a negative correlation with LFa and RFa at rest and in clinical tests with one exception during Valsalva challenge, in which no significant difference in SNS activity

was observed. Our results are in accordance with the reported data for the relationship of systolic and diastolic BP with decreased SNS and PSNS activity, (33,51) and the association of isolated systolic BP increase with elevated LF/HF ratio, as a measure of sympathovagal balance in women, (38) and reduced total and parasympathetic tone in the state of elevated heart rate in young adult. (59) Contrary to the findings above some studies have documented no association of arterial hypertension with autonomic function. (7,16)

The proven association of CAD with general and visceral obesity, on the one hand, and its correlation with arterial hypertension, on the other, independently of glucose tolerance, could explain the synergistic deleterious action of the three major components of the metabolic syndrome - obesity, arterial hypertension and glucose intolerance, on cardiovascular system by means of disturbing the autonomic control.

Significant negative correlations between LFa and RFa – the two region of low frequency band of HRV spectrum and LDL cholesterol, and between RFa and total cholesterol were found in the cohort study. Our results are in agreement with previous conclusions reported in Christensen study, where a negative correlation of 24-h monitoring of HRV and total and LDL cholesterol levels has been shown in men with and without evidence of coronary artery disease, (18) supported by Danev and colleagues examinations as well. (21) No significant difference between the autonomic activity and triglycerides and HDL cholesterol levels as part of the insulin resistance induced „lipid triad“ with small dense LDL particles was established. The results of several published studies are also in accordance with the concept for lack of association between triglycerides (7,38) and HDL cholesterol (7,33,51,59) and CAD. In contrast to the latter, there is some evidence in the literature for significant correlation of triglycerides and all frequency-domain indices of autonomic control, (35, 51, 57, 59) as in some cohorts they are gender dependent and are detected only in males. (32,33) In terms of HDL cholesterol a negative correlation with LF/HF ratio and LF region have been observed in the general population, espe-

cially in adult women, (7) while the LF/HF ratio has been found to be associated with HDL levels predominantly in men with intellectual disabilities. (16) Based on the results obtained in this study it could be speculated that the autonomic dysfunction is associated with lipid indices outside the „lipid triad“ – namely total and LDL cholesterol. For precise interpretation of these results, it is necessary the presence of insulin resistance to be taken into consideration as a trigger mechanism for the removal of the inhibitory effect of insulin on the hormone-sensitive lipase enzyme resulting in atherogenic dyslipidemia on the one hand and as the underlying mechanism causing the change in autonomic tone from the other hand. Direct comparison of each lipid profile component with frequency-domain HRV parameters is not very informative about the insulin resistance conditions and probably does not provide a reliable estimate of the relationship between CAD and dyslipidemia.

Currently available literature data on the characteristics of autonomic function in the presence of MetS is rather discrepant. Regarding vagal modulation data is more comparable and reveals a reduced activity. As far as SNS is concerned, a number of studies have demonstrated autonomic imbalance due to sympathetic hypoactivity (7, 13, 15, 16, 32, 50, 51) or hyperactivity. (38, 58, 63) In this study, after separating the participants into groups according to the presence of MetS (66) we established a paradoxical reaction of sympathetic function – significantly reduced tone at rest and standing ($p=0,035$) and paradoxical increase during Valsalva challenge ($p=0,002$), with concomitant significantly reduced parasympathetic response during deep breathing, ($p=0,039$) and no significant difference in PSNS activity at rest and standing between groups. These results are in accordance with the majority of the published data. Tentolouris study documented similar results, indicating increased sympathetic and decreased para-sympathetic activity in MetS. (63) In terms of PSNS function it is well-known that parasympathetic superficial nerve fibers are affected earlier in conditions of increasing metabolic risk. Chang et al (15) has established a reduced PSNS activity in the presence of a sin-

gle metabolic risk factor without insulin resistance whereas the accumulation of more metabolic components leads to the development of insulin resistance with subsequent sympathetic hyperactivity. (30) This statement supports the concept that in the state of insulin resistance there is an increased sympathetic tone and autonomic imbalance differs and depends on the presence or absence of insulin resistance. The progression of autonomic balance deterioration gradually leads towards a sympathetic nerve damage associated with a sympathetic tone decline. Therefore, this study is in support of the assumption that autonomic balance abnormalities appear in the early stages of the development of MetS affecting PSNS activity and the aggravation of metabolic disorders results in SNS hyperactivity associated with pronounced insulin resistance. (41, 47, 25) Furthermore, the metabolic risk components accumulation also leads to a progressive decline in HRV respectively, reflecting autonomic function. (32, 58) The main question is MetS or insulin resistance per se is a stronger predictor of CAD? The results of this study have proven the integral role of the ANS in subjects with metabolic abnormalities. Whether obesity is a driver of MetS (64) or autonomic dysfunction is a major contributor to hypothalamic-pituitary-adrenal axis disturbances (14) remains unclear.

In this study we found a weak negative correlation of hsCRP as an inflammatory marker with LFa at rest and standing ($r=-0,26$, $p=0,008$; $r=-0,25$, $p=0,010$) and with RFa during deep breathing ($r=-0,27$, $p=0,006$). There has been accumulating detailed data in the literature of the relation between inflammation and CAD mediated by cholinergic pathways. (69) Our results are in support of another study, conducted in 611 healthy adults, which also shows a negative correlation between hsCRP and HRV. (65) Lieb has examined 757 subjects with newly diagnosed type 2 diabetes and has established a reduced HRV and its significant correlation with elevated serum levels of the inflammatory markers – hsCRP and IL-6. Given this data a conception for cholinergic anti-inflammatory pathways exerting tonic inhibition on innate immune responses has been largely accepted which could be targets for future therapy interventions. (44)

Conclusion

Obesity is associated with CAD which exacerbates with increase in the BMI score and in the presence of MetS. Central obesity, blood pressure, total and LDL cholesterol and C-reactive protein correlate with the level of SNS and PSNS activity and elevate cardiovascular risk in subjects with NGT.

The results of this study are largely in agreement with previously accumulated data in the literature on the strong correlation between autonomic function and the main metabolic parameters and inflammatory markers as mediating mechanism leading to increased cardiovascular risk in individuals with metabolic abnormalities identified as primary risk categories.

This study was funded by Medical University - Sofia, after approval of research project № 19-D contract № 2-D/2012.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Akselrod, S.** Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends Pharmacol Sci*, 9, 1988, 6-9.
2. **Akselrod, S., S. Eliash, O. Oz et al.** Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*, 253, 1987, 176-83.
3. **Akselrod, S., D. Gordon, JB. Madwed et al.** Hemodynamic regulation: investigation by spectra analysis. *Am J Physiol*, 249, 1985, 867-75.
4. **Akselrod, S., D. Gordon, FA. Ubel et al.** Power spectrum analysis of heart fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*, 213, 1981, 220-2.
5. **Arora, RR., E. Aysin, B. Aysin et al.** Therapeutic implications of sympathetic stimulus in orthostatic patients: measured by spectral domain analysis. *AHA Scientific Sessions*, 2007, Orlando, FL.
6. **Arora, RR., RJ. Bulgarelli, S. Ghosh-Dastidar et al.** Autonomic mechanisms and therapeutic implications of postural diabetic cardiovascular abnormalities. *J Diabetes Sci Technol*, 2, 2008, 4.
7. **Assoumou, HGN., V. Pichot, JC. Barthelemy et al.** Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: The PROOF study. *Rejuvenation Research*, 13, 2010, 653-63.
8. **Aysin, B., E. Aysin, J. Colombo et al.** Diabetes may accelerate the onset of orthostasis. 6th Annual Diabetes Technology Meeting, 2006, Atlanta, GA.
9. **Aysin, B., E. Aysin, J. Colombo J et al.** Comparison of HRV analysis methods during orthostatic challenge: HRV with respiration or without? *IEEE Engineering in Medicine and Biology Conference*, 2007, Lyons, France.
10. **Beske, SD., GE. Alvarez, TP. Ballard et al.** Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282, 2002, 630-35.
11. **Bigger, JT., JL. Fleiss, LM. Rolnitzky et al.** The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 88, 1993, 927-34.
12. **Bray, GA.** Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J Nutr* 121, 1991, 1146-62.
13. **Brunner, EJ., H. Hemingway, BR. Walker et al.** Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: Nested case-control study. *Circulation*, 106, 2002, 2659-65.
14. **Buijs, RM., F. Kreier.** The metabolic syndrome: a brain disease? *J Neuroendocrinol*, 18, 2006, 715-16.
15. **Chang, C., Y. Yang, F. Lu et al.** Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med*, 123, 2010, 432-8.
16. **Chang, Y., J. Lin, W. Chen et al.** Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*, 33, 2012, 1701-7.
17. **Chen, GY., TJ. Hsiao, HM Lo et al.** Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. *Clin Nutr*, 27, 2008, 212-7.
18. **Christensen, JH., E. Toft, MS.** Christensen et al. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 145, 1999, 181-6.
19. **Christou, DD., PP. Jones, AE. Pimentel et al.** Increased abdominal-to-peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. *Am J Physiol*, 287, 2004, 1530-7.
20. **Damodaran, A., B. Kabal.** Autonomic Dysfunction in Central Obesity. *World Journal of Medical Sciences*, 8, 2013, 118-22.
21. **Danev, S., R. Nikolova, M. Kerekovska et al.** Relationship Between Heart rate variability and hypercholesterolaemia. *Centr Eur J Publ Hlth*, 3, 1997, 143-6.
22. **Dart, AM., XJ. Du, BA. Kingwell.** Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, 53, 2002, 678-87.
23. **Dekker, JM., EG. Schouten, P. Klootwijk et al.** Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged

and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*, 145, 1997, 899-908.

24. **Despres, JP.** Targeting abdominal obesity and the metabolic syndrome to manage cardiovascular disease risk. *Heart*, 95, 2009, 1118-24.

25. **Esler, M., M. Rumantir, G. Wiesner et al.** Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens*, 14, 2001, 304S-9S.

26. **Farah, BQ., WL. do Prado, TR. Tenyrio et al.** Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einsteim (Sao Paulo)*, 11, 2013, 285-90.

27. **Fei, L., MH. Anderson, D. Katritsis et al.** Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br Heart J*, 71, 1994, 16-21.

28. **Freeman, R., ST. Weiss, M. Roberts et al.** The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. *Clin Auton Res*, 5, 1995, 261-6.

29. **Galinier, M., A. Pathak, J. Fourcade et al.** Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 21, 2000, 475-82.

30. **Gallagher, EJ., D. LeRoith, E. Karnieli.** Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med*, 77, 2010, 511-23.

31. **Gao, YY., JC. Lovejoy, A. Sparti et al.** Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obes Res*, 4, 1996, 55-63.

32. **Gehi, AK., R. Lampert, E. Veledar et al.** A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 2009, 422-8.

33. **Hemingway, H., M. Shipley, E. Brunner et al.** Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*, 111, 2005, 3071-7.

34. **Kim, JA., YG. Park, KH. Cho et al.** Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J Am Board Fam Pract*, 18, 2005, 97-103.

35. **Kimura, T., T. Matsumoto, M. Akiyoshi et al.** Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. *Eur J Appl Physiol*, 97, 2006, 542-7.

36. **Kleiger, RE., JP. Miller, Jr. JT. Bigger et al.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 1987, 256-62.

37. **Kon, H., M. Nagano, F. Tanaka et al.** Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum c-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J*, 47, 2006, 867-76.

38. **Koskinen, T., M. Kghunen, A. Jula et al.** Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults: The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabetic Med*, 26, 2009, 354-61.

39. **Kreier, F., E. Fliers, PJ. Voshol et al.** Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat-functional implications. *J Clin Invest*, 2002, 1101243-50.

40. **Laederach-Hofmann, K., L. Mussgay, H. Ruddle.** Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol*, 164, 2000, 59-66.

41. **Lambert, GW., NE. Straznicky, EA. Lambert et al.** Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome - Causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*, 126, 2010, 159-72.

42. **Lanza, GA., GA. Sgueglia, D. Cianflone et al.** Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 97, 2006, 1702-6.

43. **Liao, D., J. Cai, FL. Brancati et al.** Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus-the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 30, 1995, 211-21.

44. **Lieb, D., H. Parson, G. Mamikunian et al.** Cardiac Autonomic Imbalance in Newly Diagnosed and Established Diabetes Is Associated with Markers of Adipose Tissue Inflammation. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2011, 1-8.

45. **Makikallio, TH., S. Hoiber, L. Kober et al.** Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*, 83, 1999, 836-9.

46. **Malpas, SC., TJ. Maling.** Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*, 39, 1990, 1177-81.

47. **Mancia, G., P. Bousquet, JF. Elghozi et al.** The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens*, 25, 2007, 909-20.

48. **Maser, RE., BD. Mitchell, AI. Vinik et al.** The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 26, 2003, 1895-901.

49. **Millis, RM., RE. Austin, MD. Hatcher et al.** Association of body fat percentage and heart rate variability measures of sympathovagal balance. *Life Sci*, 86, 2010, 153-7.

50. **Min, JY., D. Paek, SI. Cho et al.** Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. *Sci Total Environ*, 407, 2009, 4807-11.

51. **Min, K., J. Min, D. Paek et al.** The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: Using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 31, 2008, 584-91.

52. **Paolisso, G., D. Manzella, N. Montano et al.** Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *JCEM*, 2000, 851810-14.

53. **Penn, DM., LC. Jordan, EW. Kelso et al.** Effects of central or peripheral leptin administration on norepinephrine turnover in defined fat depots. *Am J Physiol*, 291, 2006, 1613-21.

54. **Peterson, HR., M. Rothschild, CR. Weinberg et al.** Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*, 318, 1988, 1077-83.

55. **Piestrzeniewicz, K., K. Luczak, M. Lelonek et al.** Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol J*, 15, 2008, 43-9.

56. **Poirier, P., TD. Giles, GA. Bray et al.** Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113, 2006, 898-918.

КНИГОПИС/REFERENCES

57. **Poliakova, N., JP. Desprūs, J. Bergeron et al.** Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism*, 61, 2012, 1270-9.
58. **Rasic-Milutinovic, ZR., DR. Milicevic, BD.** Milovanovic. Do components of metabolic syndrome contribute to cardiac autonomic neuropathy in non-diabetic patients? *Saudi Med J*, 31, 2010, 650-7.
59. **Soares-Miranda, L., G. Sandercock, S. Vale et al.** Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diabetes Metab Res*, 28, 2012, 363-9.
60. **Suarez, GA, VM. Clark, JE. Norell et al.** Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 2005, 240-5.
61. **Sztajzel, J., A. Golay, V. Makoundou et al.** Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur J Clin Invest*, 39, 2009, 649-56.
62. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93, 1996, 1043-65.
63. **Tentolouris, N., G. Argyrakopoulou, N. Katsilambros.** Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *NeuroMolecular Medicine*, 10, 2008, 169-78.
64. **Tentolouris, N., S. Liatis, N. Katsilambros.** Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1083, 2006, 129-52.
65. **Thayer, JF., JE. Fischer.** Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J Intern Med*, 265, 2009, 439-47.
66. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: *International Foundation*. 2005.
67. **Umetani, K., DH. Singer, R. McCraty et al.** Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*, 31, 1998, 593-601.
68. **Villareal, RP., BC. Liu, A. Massumi.** Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep*, 4, 2002, 120-7.
69. **Vinik, Al., T. Erbas, CM. Casellini.** Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*, 4, 2013, 4-18.
70. **Wackers, FJ., LH. Young, SE. Inzucchi et al.** Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 27, 2004, 1954-61.
71. **Windham, BG., S. Fumagalli, A. Ble et al.** The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J Obes*, 2012, 2012, 149516.
72. **World Health Organization (WHO).** Obesity and overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO, 2008.
73. **Zahorska-Markiewicz, B., E. Kuagowska, C. Kucio et al.** Heart rate variability in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17, 1993, 21-3.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dimova Romyana, MD
Department of Diabetology, Clinical Centre
of Endocrinology
2, Zdrave str., Sofia 1431, Bulgaria
e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

Фигура 2. КТ на малък таз и гръден кош:

а) метастаза в яйчник



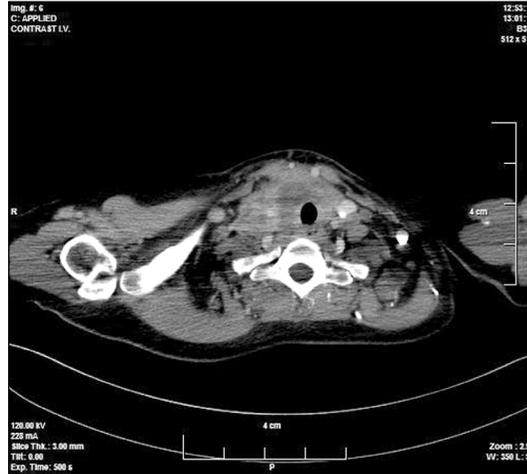
б) метастаза в матката



в) ателектаза на десен горен белодробен дял

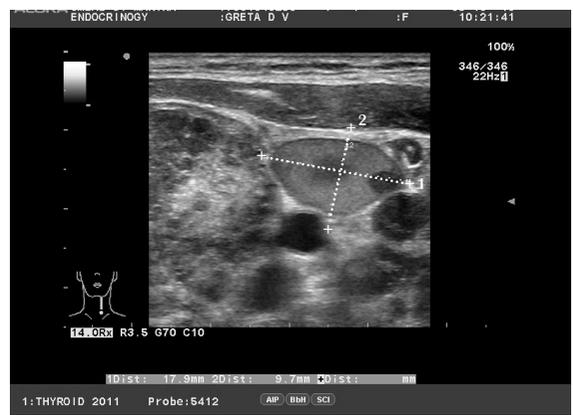


Фигура 3. КТ на шия: Щитовидна жлеза с увеличен десен дял за сметка на неясно отграничена хиподенсна лезия с размери 40/48 мм.; формацията дислоцира съдовия сноп надясно и стенозира вътрешната яремна вена в проксималния сегмент. Двустранно (субмандибуларно, супраклавикуларно, зад югуларната вена и каротидната артерия, в задния тригонум), увеличени лимфни възли с размери 17/18 мм.



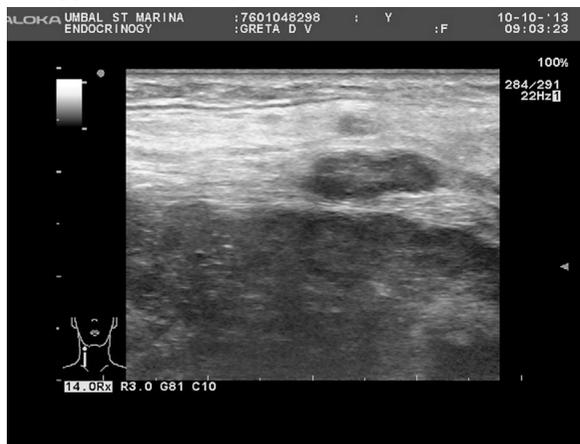
Ехография на щитовидна жлеза – увеличен ляв лоб с нееднородна хипоехогенна структура с микронодуларен характер, латерално и под долния полюс-патологични лимфни възли с окръглена форма, на места „пакетирани“, аваскуларни, с оклузия на v. jugularis. (Фиг. 4)

Фигура 4. Ехография на ляв тиреоиден лоб (надлъжен срез)



Десният лоб е с подобна ехоструктура, на места с подчертана хипоехогенност, без оформяне на солитарни възли; предлежащи патологично променени лимфни възли. (Фиг. 5)

Фигура 5. Ехография на десен тиреоиден лоб (надлъжен срез)



Истмусът е с увеличени размери (дебелина >20mm) с нееднородна хипоехогенна структура, с предлежащи патологични лимфни възли (Фиг. 6).

Фигура 6. Ехография на тиреоидния истмус (напречен срез).

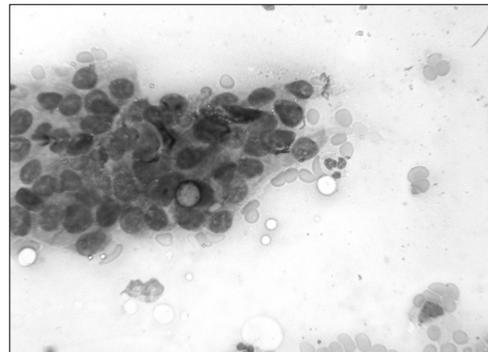
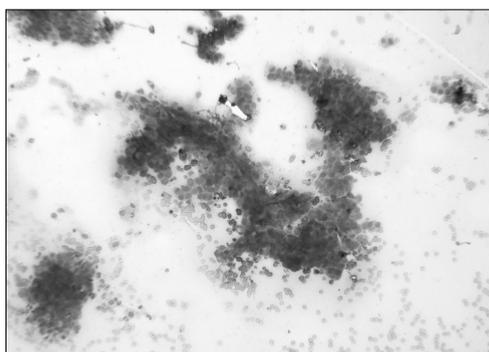


От проведената ТАБ на двата тиреоидни лоба и истмуса се установи малигнена цитологична категория: обилна клетъчност, папиларен строеж, резки очертания, единични нуклеарни псевдовключвания, без категоричност по отношение на първичния произход на промените в щитовидната жлеза (първичен карцином или метастаза?) (Фиг. 7).

Фигура 7.

Цитоморфология от ТАБ:

- а) обилна клетъчност, папиларен строеж
- б) единични нуклеарни псевдовключвания



Дотук проведените изследвания не дават ясен отговор за естеството на малигнения процес.

Моля, дайте вашите предположения за най-вероятна диагноза от трите посочени, като се мотивирате на базата на предоставените анамнестични, клиничко-лабораторни, образни и цитоморфологични данни.

1. Първичен белодробен карцином с множествени органни метастази;
2. Карцином на шийката на матката с метастазиране;
3. Първичен тиреоиден карцином с метастазиране.

Изпратете вашия отговор до **15. 05. 2014 г.** в Редакцията на сп. Ендокринология (на хартиен носител – на пощенския адрес на списанието; в електронен вид – на електронната поща на Главния редактор: **morbetzova@abv.bg**.)

ЛАКТОЗЕН ИНТОЛЕРАНС-МИТОВЕ И ФАКТИ

Д-р Венцислав Накоев, дм

Главен асистент в Клиниката по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна“, ИСУА

Лактозата (млечна захар) е дизахарид, съдържащ се в млякото. През последните години тя намира широко приложение в хранителната индустрия като съставки при производството на мармалади, конфитюри, хляб, колбаси, пастети и др. (1) Поради своите физикохимични и фармацевтични свойства лактозата е едно от най-широко използваните помощни вещества във фармацевтичната индустрия, при приготвяне на таблетки, твърди желатинови капсули, прахообразни форми за инхалиране и др. (2, 3)

Разграждането на млечната захар се осъществява от ензима лактаза, разположен в четковидния слой на ентероцитите, чрез хидролиза до монозахаридите глюкоза и галактоза. При намалението и липсата му разграждането на лактозата се извършва от ензимите на дебелочревните бактерии и неспецифични бета галактозидази, в резултат на което се отделят летливи мастни киселини, млечна киселина, възбуден диоксид и водород. (4)

Хиполактазията може да бъде първична (генетична) или вторична. Генетично детерминираната редукция на лактазната активност настъпва скоро след отбиването при почти всички бозайници, както и при повечето хора. (5) Намаляването на активността до една десета или по-малко от нивото ѝ по време на кърмене се дефинира като хиполактазия, лактазен дефицит при възрастните. Конгениталният лактазен дефицит е много рядък, докладвани са само ня-

колко десетки случая в световен мащаб, повечето от които във Финландия (6).

Вторичната хиполактазия или малдигестия може да се дължи на тънчочревна резекция, гастректомия и на болести, които увреждат чревния епител, напр. глутенова ентеропатия или чревно възпаление (7, 8). С оздравяването на епитела се възстановява лактазната активност. Поради това, че е разположена на върха на тънчочревните вили, лактазата е лесно раним ензим, което обяснява често срещаната вторична лактазна недостатъчност. (4)

Честотата на лактозната малдигестия (лактазен дефицит) в Европа варира между 11 и 60%. (9) Това състояние може да предизвика следните гастроинтестинални симптоми: абдоминална болка, подуване, флатуленция, диария (10-12). Изявата на тази симптоматика, обаче, зависи от редица физиологични фактори, които засягат количеството на смляната лактоза и толеранса ѝ, като например: гастроинтестиналният транзит, чревната лактазна активност, висцералната чувствителност, наличието на функционални чревни заболявания и състава на дебелочревната флора. Така, възприятието на симптомите зависи и от фактори свързани с нервната система. Вземайки под внимание всички тези комплексни фактори и взаимодействията помежду им, не е изненадващо това, че съществуват индивидуални различия между симптомите на лактозната малдигестия. (1)

Доказването на лактазен дефицит става чрез определяне на ензимната активност в ѝеюналната лигавица (13) или чрез орален лактозо-толерантен тест. (4) През последните години в клиничната практика широко се използва водороден дихателен тест, който се утвърди като бърз, евтин, високо информативен и неинвазивен метод за доказване на лактазен дефицит и определяне на неговата степен. (14,15)

В настоящето проучване си поставихме за цел да изследваме пациенти с доказан лактазен дефицит, използвайки по-ниско количество лактоза при извършване на дихателен тест, като същевременно оценим и наличието или липсата на клинична симптоматика.

Материал и методи

Проучването включва 12 пациенти с клинично изявен лактазен дефицит (7 жени и 5 мъже) на средна възраст 38,5 години (22-60), преминали през Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна“ - ИСУЛ за периода май-октомври 2013 г. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за провеждане на необходимите диагностични процедури. Лактазния дефицит е доказан с извършване на водороден дихателен тест с 25 гр. лактоза, разтворени в 200 мл вода. Критериите за лактазна недостатъчност са изходни стойности на водорода в издишания въздух под 10 parts per million (ppm) и повишение с над 20 ppm от изходния в рамките на 3 часа от приемането на субстрата, при интервал на отчитане на всеки 30 мин. (14) Използван е апарат Gastrolyzer Breath Hydrogen (Bedfont Scientific, UK). При всички пациенти предварително е извършен и водороден дихателен тест с 15 мл лактулоза за изключване на тънкочревен бактериален свръхрастеж (ТБСР) и определяне на оро-цекално транзитно време (ОЦТВ). Пациенти с ТБСР и силно скъсено ОЦТВ (под 60 мин) не са включени в настоящето проучване, поради потенциалната възможност за бламиране на последващия тест с лактоза. Някол-

ко дни по-късно при пациентите е извършен втори ДТ с ниско количество лактоза (500 мг), като отново е отчитано нивото на издишания водород през 30 мин в рамките на 3 часа от приемане на субстрата.

Резултати

Пациентите с лактазен дефицит имаха типичното покачване на водорода в издишания въздух с над 20 ppm спрямо изходните стойности в периода 90-150 мин от началото на теста при приемане на 25 гр. лактоза, съпроводено с поява на разностепенна клинична симптоматика – подуване на корема, куркане, коликообразни болки, диария. При повторното провеждане на теста с 0,5 гр лактоза началните стойности на издишания водород не се промениха с повече от +/- 2 ppm за целия период от 3 часа. Също така не наблюдавахме никаква симптоматика.

Обсъждане

Хиполактазията е често срещано явление. Изразява се клинично като непоносимост към прясно мляко и/или продукти съдържащи лактоза. Както вече беше дискутирано, клиничната изява зависи от много фактори и съществува много голяма разлика между лактазен дефицит (лактозна малдигесция) и появата на клинична симптоматика след консумация на лактоза (лактозен интолеранс). В проучване на Carroccio сред 1400 души се установява, че 36% от тази популация имат лактозна малдигесция, но само 4% (или 13% от тези с малдигесция) имат лактозен интолеранс. (14)

В нашето проучване тествахме ниски стойности лактоза при пациенти с доказан и клинично проявен лактазен дефицит. Дозата от 500 мг която използвахме надхвърля значително възможния дневен прием внесен при употреба на медикаменти съдържащи лактоза. Ние не наблюдавахме никаква клинична симптоматика или промяна на издишания водород при пациентите, след прием на тази доза. Това не е учудва-

що. Клиничната симптоматика на лактазния дефицит, освен на цитираните по-горе фактори, се дължи основно на количеството лактоза достигнало до дебелото черво. Известен е и факта, че повечето пациенти с доказана лактозна малабсорбция всъщност толерират известно количество лактоза, например количеството в 240 мл обикновено прясно мляко – 12,1 гр лактоза. (16) Още повече, че хиполактазията се определя като намалено количество на ензима, а не пълната му липса, от където логично следва извода, че тези индивиди могат да метаболизират определени количества от млечна захар. Така че, ежедневния прием на малки количества лактоза от порядък на 100-200 мг, каквото обикновено е сумарното количество на този субстрат в приеманите лактоза-съдържащи медикаменти, не би трябвало да води до никаква симптоматика. Разбира се, съществуват отделни съобщения за поява на клинична симптоматика при прием на медикаменти съдържащи лактоза (17-19), но очевидно тук става въпрос за много редки ситуации, най-вероятно предизвикани от пълна алактазия и повишена висцерална перцепция при тези пациенти. Тоталната алактазия (най-често вродена), както вече беше дискутирана е много рядък феномен. (1,6)

Може би не така стоят нещата при ежедневен прием на хранителни продукти, съдържащи лактоза. Там тяхното количество е значително по-високо, отколкото в медикаментите и е напълно възможно при внос на по-голямо количество лактоза да настъпи симптоматика. Все пак не ни е известно да са провеждани изследвания, които да манифестират при какво точно количество внесена млечна захар ще настъпи симптоматика, а и както вече дискутирахме изявата на интолеранс е много индивидуална.

В заключение резултатите от нашето проучване демонстрират, че приема на малко количество лактоза не води до клинична симптоматика и позитивиране на водородния дишателен тест при пациенти с доказан и клинично изявен лактазен дефицит.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Tuula HV, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr*, 2000; 2: 165S-175S.
2. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J Excipients Food Chem* 2010; 1:3-26.
3. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. *Pharmaceutical Press*, London. Chicago, 2009.
4. Николов Н. Тънкочревни ензимопатии, вродени и придобити. В „Клинична гастроентерология“, Под ред.: Хр. Браилски, Мед. и физик., 1989; 262-267.
5. Johnson JD. The regional and ethnic distribution of lactose malabsorption: Adaptive and genetic hypotheses. In Paige DM and Bayless TM (eds): „Lactose Digestion: Clinical and Nutritional Implication.“ *Baltimore: John Hopkins University Press*, 1981:11-22.
6. Salviolahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. *Arch Dis Child*, 1983; 58:246-252
7. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*, 1988; 23:484-488.
8. Pirioni L, Callegari C, Cornia GL et al. Lactose malabsorption in adult patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1988; 83: 1267-1271.
9. Simoons FJ. The geographic hypothesis and lactose malabsorption: a weighing of the evidence. *Am J Dig Dis*, 1978; 23:963-980.
10. Bayless TM, Rothfeld B, Massa C et al. Lactose and milk intolerance: clinical implication. *N Engl J Med*, 1975; 292:1156-1159.
11. Bedine MS, Bayless TM. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterology*, 1973; 65:735-743.
12. Gudmand-Hoyer, Simony K. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption. *Am J Dig Dis*, 1977; 22:177-181.
13. Dahlqvist A, Hammond JB, Crane RK et al. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. Preliminary reports. *Gastroenterology*, 1963, 45:488-491.
14. Carroccio A, Montalto M, Cavera G et al. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr*, 1998; 6:631-636.
15. Стойнов С, Цолова Н, Савов Г, Након В и съпр. Доказване на лактазен дефицит при болни с непоносимост към прясно мляко с помощта на водороден дишателен тест. *Съвременна медицина*, 1999; 3:3-5.
16. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *Am J Clin Nutr*, 1996; 64:197-64201.
17. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA et al. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *Qjm*, 2010; 103:555-572.
18. Munoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*, 2006; 16:1171-3.
19. Vaillancourt R, Siddiqui R, Vadeboncoeur C, et al. Treatment of medication intolerance with lactase in a complex palliative care patient. *J Palliat Care*, 2009; 25:142-144.



Българско дружество по ендокринология

саквайте
Обновновеният
сайт на БДЕ!

Обновен дизайн и
разработка

● Интерактивни връзки

● Архив на Списание
„Ендокринология“

● Архив
конгреси
симпозиуми

www.endo-bg.com

Българско дружество
по ендокринология

Начало Новини Научни събития За нас Членство Връзки Контакти

● Българско Дружество по Ендокринология
www.endo-bg.com

Училище по ендокринология
16-19 октомври 2014 г. Пловдив

Предстоящи
научни
събития



**Проф. г-р
ТОТКА СТАНКУШЕВА гмн
1931-2011**

Изминаха три години от загубата на проф. г-р Тотка Станкушева, която винаги ще помним с нейния непресъхващ творчески ентузиазъм, безгранична етичност, пословично трудолюбие и пълна професионална отдаденост.

Проф. Станкушева е родена през 1931 г. в гр. Бургас. Завършва Медицинския факултет в София през 1954 г., след което започва нейният професионален път, изпълнен с достойни дела и високи постижения. Работи като Директор на Института за медицински сестри в Бургас и София през 1954-1963 г., като специализира вътрешни болести и ендокринология и болести на обмяната в ИСУЛ, Медицински факултет в Берлин, Институт за усъвършенстване на лекарите в Москва. Придобива специалност по вътрешни болести през 1964 г. и по ендокринология болести на обмяната през 1966 г. От 1963 до 1966 г. е лекар-ординатор, след това от 1966 до 1980 г. – асистент, старши асистент, главен асистент в Катедрата на ендокринология на Научния институт по ендокринология и геронтология

(НИЕГ) в Медицинска Академия. От 1980 г. постъпва в Института по хранене (впоследствие Научен институт по гастроентерология и хранене) в Клиниката по лечебно хранене и метаболитни заболявания, където работи до пенсионирането си през 1999 г. Със своята ерудираност и богат клиничен опит проф. Станкушева допринася изключително много за развитието и утвърждаването на Клиниката по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика като уникално лечебно-диагностично, научно и академично звено. Избрана е за доцент през 1984 г. и за професор през 1988 г. Защищава кандидатска дисертация на тема „Върху някои показатели от въглехидратната и мастна обмяна при синдрома на Иценко-Кушинг“ през 1972 г. и докторска дисертация „Патогенетични механизми на затлъстяването“ през 1982 г. Дългогодишен университетски преподавател с участие в студентското и следдипломно обучение по ендокринология, болести на обмяната, клинична диететика. Член на изпитни комисии по вътрешни болести за семестриални и гържавни изпити.

Член на Научното дружество по ендокринология, Научното дружество по хранене и диететика, Национален координационен съвет за борба със социално-значимите неинфекциозни заболявания, Национална фармакотерапевтична комисия, Българска национална академия по медицина, Висша атестационна комисия от 1995 до 1997 г., Специализиран научен съвет по гастроентерология, хранене, ендокринология, хематология и клинична лаборатория към ВАК до разформироването му през 2010 г. Удостоена е с почетна значка „Български лекар“ през 1995 г.

Основни направления на научно-изследователската дейност на проф. Станкушева са ендокринни фактори в етиопатогенезата на метаболитните заболявания, хипоталамо-хипофизо-гонадни нарушения, следродово хипоталамусно затлъстяване, диетично лечение при вътрешни заболявания, първични и вторични дислипидемии, дизорексия, затлъстяване, диабет.

Проф. Станкушева остави ярко присъствие в научния живот на Българското дружество по ендокринология, Българското дружество по хранене и диететика и в нашата научно-медицинска литература с над 320 научни публикации и изнесени научни доклади на национални и международни научни конгреси, симпозиуми и конференции. Има издадени три монографии „Хипоталамусни и хипофизни хормони“, „Затлъстяване и ендокринни нарушения у жени“, „Диетична кухня при обменни и ендокринни заболявания“. Съавтор е в няколко учебници и ръководства.

Хиляди са пациентите, на които проф. Станкушева е помогнала, стотици са лекарите и сестрите, които е подкрепила в трудния професионален път и създавала като здравни професионалисти и специалисти, десетки са написаните застъблени и прецизни рецензии за трудните научни конкурси, в които тя е отстоявала достойни позиции в подкрепа на професионалното израстване на много колеги, многобройни са нейните ученици в клиничното и научно-преподавателско поприще.

Нека да склоним глава в памет на проф. Станкушева – незаменим учител, забележителен лекар и високо изтъкнат професор – с дълбока почит, благодарност и признателност за нейните дела.

Доц. г-р Даниела Попова, гм



Проф. д-р МИХАИЛ ПРОТИЧ
12. 09. 1934 - 11. 02. 2013

Навърши се една година от раздялата ни с видния ендокринолог проф. д-р Михаил Протич. Това е и повод за нас, неговите колеги, следовници и ученици, да се запитаме защо той липсва толкова много на нас и на българската ендокринология.

Проф. д-р Михаил Протич е роден в семейство на видни български интелектуалци с над 200 годишна история. Неговият гядо, например, е участник в разследването на смъртта на Пейо и Лора Яворови. Много от предшествениците и роднините на проф. Протич са имали успешна академична, дипломатическа или художествена кариера. Самият той имаше специални интереси в областта на музиката и свиреше на пиано.

Проф. Протич е роден през 1934 год. и завършва медицина през 1959 год. Специализира в болницата Кошен в Париж и институ-

та „Пархон“ в Букурещ, който по онова време е европейски център за изследователска дейност. Работи за кратко в БАН, а след това в тогавашната Медицинска академия – Институтите по ендокринология и по акушерство и гинекология. Първите двадесетина години от неговия професионален път са посветени на областта на мъжката репродукция. В хода на своята работа проф. Протич въвежда редица съвременни методи за морфологичен и количествен анализ на спермалните показатели, различни подходи за подобряване качеството на спермограмата и много други. На тези проблеми са посветени и двата му дисертационни труда. Благодарение на своята дейност в продължение на десетилетия проф. Протич бе един от водещите андролози на България.

През втората половина на професионалния си път проф. Протич бе последователно началник Клиника по ендокринология на УМБАЛ „Александровска“ и началник Отделение по ендокринология на Централната клинична болница на МВР – София. Това е и периодът, в който сме имали удоволствието да работим заедно, и който познаваме добре. Заслуга на проф. Протич е поставянето на костните метаболитни заболявания на съвременни основи, включително чрез закупуване на първите рентгенови остеоденситометри в България. Тласъкът за навлизането на българските ендокринолози в полето на остеопорозата се дължи и на стратегическата му визия. В хода на своята мисия проф. Протич модернизирал ръководените от него звена в областта на изследването на щитовидната жлеза, обучението по диабет и остеопороза и други.

Проф. Михаил Протич успя да създаде екипи от съмишленици, последователи и ученици. В ежедневното общуване с колегите и пациентите той показваше непрестанно изисканост, етичност и интелектуален аристократизъм. Проявяваше емпатия и жив интерес към проблемите на своите събеседници.

Проф. Протич заемаше престижни длъжности: заместник-декан на Медицинския факултет, председател на Софийската колегия на Българския лекарски съюз и други. За цялостния си принос в развитието на българската медицина получи почетни български и международни награди.

Проф. Протич бе достоен, почтен и благороден лекар от „старата академична школа“. Силно ни липсва, но неговият пример е жив. Нашата мисия е да съхраним и предадем неговата традиция на следващите поколения.

*Доц. д-р Владимир Христов, Проф. З. Каменов, Проф. Михаил Боянов,
доц. Живка Бонева, д-р П. Попиванов*

Българско дружество по Ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;

Проф. Мария ОРБЕЦОВА, Главен редактор
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322 (Орбецова),
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board Adres for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, University Hospital 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria ORBETZOVA, Editor in Chief
Tel (+359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+359) 0887771322 (Orbrtzova)
E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиначните статии иказуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се помещават на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

Материалите се изпращат на български език в електронен вид с шрифт Times New Roman, размер 12 на e-mail на главния редактор

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past of future scientific events (congresses, symposia, etc.) in all fields of clinical Endocrinology.

The reviews are published in Bulgarian language with an abstract both in Bulgarian and English. The original papers and case reports are published also in both languages. Some original research papers may be published in Bulgarian only, depending on the content and the decision of the authors and the editors. Papers of non-Bulgarian authors are published in English with full of partial translation into Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted initially in Bulgarian (for materials from abroad – in English) as MS Word .doc files, formatted in 12 pt. Times New Roman typeface. The manuscript is then checked for compliance with the edition’s requirements and sent to the reviewers. If accepted for publication after the review, the authors are

(за чуждестранните материали – на английски език). След рецензиране и приемане за печат в срок до 3 седмици окончателният вариант се предоставя с превод на английски език (с изключение на обзорите) на e-mail на главния редактор с придружително писмо на адреса на редакцията, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за участие и декларират, че материалът не е отпечатван в други научни списания, освен като резюме на съобщение, изнесено на научен форум.

Обемът на представените материали не трябва да превишава 10 стандартни (по 1800 знака) страници за оригиналните статии, 14 страници за обзорните статии, 4 страници за казусите, 2 страници за информацията относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите, месторабота, научна организация. При повече авторски звена с арабска цифра се маркират кореспондиращите им автори.

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст. При статии от чужди автори българският текст следва английския.

в) адрес за кореспонденция – съдържа данните на автора за кореспонденция на български и английски език – име, месторабота, пощенски и електронен адрес.

Резюме

Резюмето се представя на отделна страница в обем до 250 думи. То трябва да бъде структурирано както следва: цел, материали и методи, резултати и заключения. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се до 5 ключови думи.

Основен текст

Оригиналните статии трябва да са структурирани както следва: въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и/или изводи. В текста се допускат само официално приети международни съкращения, останалите трябва да бъдат

required to submit within 3 weeks the corrected version together with the English language translation (not applicable for review articles). A cover letter, signed by all authors is mailed to the editors, stating any conflicts of interest and that the manuscript in full or any part of it has not been published elsewhere or simultaneously submitted for publication, except as an abstract of congress participation.

The size of each paper should not exceed 10 standard pages (1800 characters) for original research articles, 14 pages for reviews, 4 pages for case reports, 2 pages for short communications, discussions or scientific events announcements or comments and 1 page on medical book reviews. The manuscripts should be structured as follows:

Title page

a. Title, names of the authors (family name followed by given name), affiliation. If more than one affiliation, they should be designated by Arabic numbers in Bulgarian and English languages.

b. A short title up to 8 words should be provided

c. Address of the corresponding author in Bulgarian and English language – name, postal address (business or home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

The abstract should occupy the next page of the manuscript and not exceed 250 words. The abstracts of original research papers should be clearly structured with Aim; Materials and methods; Results; Conclusions. Abstracts of review papers may not follow that structure. Up to five key words should be written after the abstract.

Main text

Original papers should be structured as follows: Introduction; Aim; Materials and methods; Results; Discussion; Conclusions. Any abbreviation that is not commonly accepted should be written in full followed by the abbreviation in parentheses at first mention in the text. The International System of Units (SI) should be used for all measurement units. Citations in the text are designated by their bibliography sequential numbers in parentheses.

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding

пояснени в текста при първата им поява. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста се отбелязват само с номерата им в книгописа, оградени с малки скоби.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица се представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

it. All illustrations should be submitted as separate files. Diagrams and graphs should be prepared in .XLS (MS Excel), PPT (MS PowerPoint), EPS (encapsulated postscript) file formats that permit further processing. Bitmap images (photographs etc.) should be submitted in JPEG format and resolution 300 dpi. The figure captions are added to the main article document after the tables. All tables and figures are numbered sequentially and should be referred to in the text. If illustrations from other sources are used, the latter should be accompanied by the relevant permission for reproduction with a reference in the figure caption.

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 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abbreviated in conformity with the latest edition of Index Medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page. Chapters of books are 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 last pages of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

1. **McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.** Cell Mediated or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074.

If the original cited paper is in Bulgarian:

2. **Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M et al.** A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian)

номериране на страниците в тома), пълни начална и крайна страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват имената на редакторите, пълното заглавие на книгата, издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница. Източниците на кирилица следва да бъдат представени и с оригиналния им превод на английски или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод на заглавието и резюме на английски) и със забележка в скоби (in Bulgarian). Книгописът на оригиналните статии се отпечатва след английския текст.

Примери:

Статия от списание:

1. **McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.** Cell Mediated or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074.

2. **Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M et al.** A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian) (Христов Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Орбецова М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

Глава (раздел) от книга:

1. **Delange, F.** Endemic Cretenism. In: Brave-man L, Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9-th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p. 942-955.

Материалите трябва да са написани на правилен български, респективно английски език при спазване на съвременните правила за правопис и пунктуация. Препоръчително е авторите да консултират английския текст с филолог или англоговорящ. Редакцията може да насочи към квалифицирани преводачи за превод или редактиране на материалите на английски език срещу заплащане. Материали, които не отговарят на изискванията на списанието, се връщат на авторите за корекции преди да бъдат предадени за рецензиране.

(Христов Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Орбецова М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

References to a book chapter:

1. Delange, F. Endemic Cretenism. In: Brave-man L, Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9-th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p. 942-955.

The manuscripts should be prepared in good contemporary language with correct spelling, grammar and punctuation. Non-native English authors are advised to consult the text with a native speaker or a philologist. On demand, the editors might recommend paid qualified translators for text translation or language proof-reading. Manuscripts that do not comply with the requirements of the journal will be returned to the authors for corrections before being forwarded to the reviewers.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

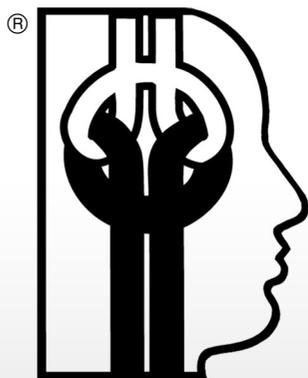
Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology, „Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria ORBETZOVA, Editor in Chief
Tel (+359) 2-895 6001; Fax С 2-987 4145;
Mobile (+359) 887771322 (Orbrtzova)
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Мария ОРБЕЦОВА, Главен редактор
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322 (Орбецова),
E-mail: morbetzova@abv.bg

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор

Проф. г-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английски

Д-р Александър ШИНКОВ

Отговорен редактор

Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English editor

Alexander SHINKOV, MD

Art director Rumen NINOV

© **Cover&Design** Rumen NINOV

Технически секретар

Маргарита СЛАВЧЕВА

E mail: mora4a2@abv.bg

Tehnical secretary

Margarita SLAVCHEVA

E mail: mora4a2@abv.bg

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

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

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

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