ISSN 1310-8131

Том XV / Volume XV

Книжка 2 / Number 2, 2010

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

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

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XV, книжка 2, 2010

Съдържание

Оригинални статии

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

ISSN 1310-8131

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XIV, number 2, 2010

Contents

Originale articles

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

Лонгитудинално проучване на половото съзряване у българските момчета

Филип Куманов [1], Йордан Йорданов [2], Ралица Робева [1], Анелия Томова [1]
1Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ – София
2Институт по експериментална морфология и антропология при БАН

A Longitudinal Study of the Pubertal Maturation in Bulgarian Boys

Philip Kumanov [1], Jordan Jordanov [2], Ralitsa Robeva [1], Anelia Tomova [1]
1Clinical centre of endocrinology and gerontology, MU – Sofia
2Institute of Experimental Morphology and Anthropology, BAS, Sofia

Резюме

Цел: Човешкият пубертет е комплексна поредица от биологични събития, които водят до развитие на вторични полови белези, усилен линеен растеж и постигане на способност за репродукция. Възрастта, на която той настъпва, се определя от наследствеността и от конкретните социално-икономически условия. Поради това всяка популация се нуждае от собствени норми за пубертетното развитие, които да позволят специфичното за нея разграничаване на физиологичния от патологичния преход към зрелостта. В този контекст целта на настоящото проучване беше да се проследи пубертетното съзряване у български момчета.

Материали и методи: В това първо по рода си и засега единствено у нас лонгитудинално проучване бяха включени общо 131

Abstract

Aim: Human puberty is a complex consecution of biological events that leads to the development of secondary sexual characteristics, an intense linear growth and an ability for reproduction. The age of the pubertal onset depends on genetic as well as on specific social and economical factors. Therefore, every population needs its own reference ranges for pubertal progress that ensure a proper distinction between the physiological and the pathological development. Thus, the aim of the present study was to describe the pubertal development of Bulgarian boys.

Materials and methods: 131 boys from two primary schools in Sofia were included in this first Bulgarian longitudinal study. They were monitored from the first to the seventh year at school. The testicular volumes, pubic hair stage according to Tanner, penile length, penile cir-

момчета от две училища в София, избрани по лотарийния метод, с начало от първи до завършването им на седми клас. Беше отчетено тяхното полово развитие и по-конкретно обемите на двата тестиса, степента на пубисно окосмяване по Tanner, пенилната дължина и обиколка, както и аксиларното окосмяване. Освен това бяха определени някои антропометрични показатели (ръст, тегло, обиколка на талията, обиколка на ханша, бикристален диаметър).

Резултати: Средната възраст, на която при изследваните момчета обемът на десния тестис достигна 3 мл беше 11,50 години ± 1,03 (X±SD), като варираще между 9 и 14 години. Средната възраст, на която съответно левият тестикуларен обем достигна тази стойност беше 11,63 години ± 1,05 (9-14 години). Средно около три месеца по-късно у момчетата се появи пубисно окосмяване от II степен. Най-често рязко нарастване на тестикуларния обем беше наблюдавано на 11 и 12 годишна възраст. Средната възраст на поява на аксиларно окосмяване беше 12,28±1,22 год.

Заключение: При сравнението на нашите данни с тези в други държави възрастта на пубертетното начало у нас не се отличаваше съществено от тази в Европейски страни, за които има наблюдения. Налице обаче е тенденция към сравнително по-ранна поява на пубисно и аксиларно окосмяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пубертет, обем на тестисите, пубисно окосмяване.

cumference and the axillary hair of the children were registered. Moreover, the anthropometric indices (height, weight, waist circumference, hip circumference, bicristal diameter) were determined.

Results: The right testicular volume in the investigated boys reached 3 ml at the age of 11,50 ± 1,03 years (X ± SD)(9 – 14 years). The corresponding age for the left testicular volume was 11,63 ± 1,05 years (9 - 14 years). Pubic hair stage II appeared approximately 3 months later. A sharp increase of the testicular volumes was observed most often at the age of 11 and 12 years. The mean age of appearance of axillary hair was 12,28 ± 1,22 years.

Conclusion: The age of the pubertal onset was similar to that reported in other European countries. However there was a tendency to a relatively earlier development of pubis and axillary hair in Bulgarian children.

KEY WORDS: puberty, testicular volume, pubic hair.

Възрастта, на която настъпва половото съзряване в различните популации, се определя от една страна от наследствеността, а от друга – от конкретните социално-икономически условия (17). Следователно всяка популация се нуждае от собствени норми за пубертетното развитие, които да позволят специфичното за нея разграничаване на физиологичния от патологичния преход към зрелостта.

Според повечето учени през последните 50 години е налице тенденция за по-ранно менархе и по-ранно развитие на гърдите у девойките. Като причина за това се изтъква подобряването на здравното състояние, храненето и условията на живот

през този период. Анализът на редица американски проучвания показва, че при момичетата средната възраст на менархе се е понижила значително между края на 19-ти и средата на 20-ти век. Същевременно е единодушно мнението, че проучванията върху пубертета у момчета са твърде малко, за да могат да се направят категорични изводи (9). Възниква необходимостта от повече лонгитудинални изследвания, които да дадат възможност за изучаване на пубертетното развитие в динамика у едни и същи индивиди и да покажат съответните хронологични тенденции.

По тези причини представяме данните от лонгитудинално проучване върху български момчета, което дава информация за основните показатели на половото развитие в началото и в хода на пубертета.

Материали и методи

Изследвани деца

В проучването бяха включени общо 131 момчета от две училища в София, избрани по лотарийния метод, с начало от първи до завършването им на седми клас. Те бяха проследявани веднъж годишно от 1993 до 2000 година, а през последните две години – два пъти годишно. По технически причини през 1996г беше определено само антропометричното развитие. При началото на изследването 9 от децата бяха на 6 години, 112 бяха на 7 години, 9 бяха на 8 години, а едно беше на 9 години. Всички момчета бяха от български произход. Някои от участниците бяха проследявани за период, по-малък от предвидените седем години, поради преместване в друго училище, заболяване или отказ от преглед. Конкретният брой деца във всяка възрастова група е отбелязан в резултатите. Проучването беше одобрено от Министерството на образованието и науката.

Методи

За да се изключи субективната грешка, всички момчета бяха преглеждани само от един лекар (Филип Куманов) по отношение на пубертетните признаци. Беше отчетено тяхното полово развитие и по-конкретно обемите на двата тестиса, степента на пубисно окосмяване по Tanner, пенилната дължина и обиколка, както и аксиларното окосмяване. За определяне на обема на тестисите беше използван орхидометър на Prader. Проучванията показват, че при използване на орхидометър от опитен специалист данните корелират в значителна степен с ултразвуково изследване (5, 8).

Пубисното окосмяване беше описано в шест стадия по Tanner, а аксиларното в три степени /леко, умерено, силно изразено/ (21). За изследването пенисът в нееректирано състояние биваше изпъван максимално, но без причиняване на болезненост. Дължината му в ст се измерваше с твърда линийка по дорзалната повърхност от основата (пубо-пенилната кожна граница) до върха на главичката без препуциума, при това пубисната мастна тъкан биваше изтласквана встрани, за да не повлиява измерването. Обиколката на пениса в ст бе измервана възможно най-проксимално в основата му.

Антропометричните показатели (ръст, тегло, обиколка на талията, обиколка на ханша, бикристален диаметър) бяха измервани по същото време от колектив от Института по експериментална морфология и антропология при Българска академия на науките. Ръстът в сантиметри (ст) бе измерван с помощта на антропометър (Siber Hegner, Цюрих, Швейцария) при изправено тяло и събрани пети. При измерване на телесното тегло (в kg) на стандартна теглилка момчетата бяха само по бельо. Статистическият анализ беше извършен с SPSS v. 11.0 (Chicago, IL, USA) от М. Вуков. Използвани бяха честотен анализ и дескриптивна статистика. За някои данни са показани средните стойности със стандартно отклонение. Показателите, които нямат нормално разпределение са представени като медиана и съответно 3, 5,10, 25, 50, 75, 90, 95 и 97 персентил за съответната възраст.

Резултати и обсъждане

Увеличаването на размера на тестисите е първият физикално доловим признак за началото на пубертета. Размерът на гонадите зависи от развитието на семенните каналчета, докато Лайдиговите клетки, които заемат около 5% от обема, нямат почти никакво значение за големината на тестисите. В следващите дванадесет месеца обикновено се появява пубисно окосмяване (1). Други характерни промени са аксиларното окосмяване, първата еякулация и мутирането на гласа (9).

1. Обем на тестисите

Изследваните от нас момчета са на възраст между 7 и 14 години, което дава възможност да се проследят събитията, характерни за началото на пубертета и на първо място тестикуларния растеж. Обемите на двата тестиса спрямо съответната възраст са показани на таблица 1.

С оглед на необходимостта от преценка на пубертетното развитие беше определена средната възраст, на която момчетата достигат среден обем на тестисите над 2 ml, т.е. 3 и повече ml (съответно за ляв и десен). Средната възраст, на която се достига тази стойност на десния тестикуларен обем е 11,50 години ± 1,03, като варира между 9 и 14 години. Средната възраст, на която се достига тази стойност на левия тестикуларен обем е 11,63 години ± 1,05 с колебания също между 9 и 14 години. Средното разпределение по години е представено на таблица 2. Вижда се, че най-често момчетата постигат увеличаване на тестикуларния обем на 11 и 12 годишна възраст.

Представляват особен интерес антропометричните данни, когато у момчетата за пръв път се уголемяват тестисите, т.е. когато те навлизат в пубертета. Средният ръст, при който се достига тласък в тестикуларния обем на десен тестис е 149,35cm ± 6,47cm (135,50-169cm). Средното тегло, при което се постига съответната промяна е 41,62kg ± 7,42kg (29-62kg). Съответстващата обиколка на талията е 63,49cm ± 6,32cm (52,5-83,3cm). Средната обиколка на ханша е 68,85cm ± 8,17cm (57,6-94cm), а средният бикристален диаметър съответно 22,90cm ± 1,83cm (20-28,60cm). Средното отношение талия/ханш е 0,93 ± 0,042, като варира между 0,81 и 1,10. Съответно за левия тестис средният ръст, при който обемът надвишава 2 ml е 150,34cm ± 6,82cm (135,5-169cm). Средното тегло, при което се постига съответната промяна е 42,41kg ± 8,05kg (29-67kg). Съотстветстващата обиколка на талията е 63,52cm ± 6,33cm (52,5-83,3cm). Средната обиколка на ханша е 68,92cm ± 8,15cm (57,6-94cm), а средният бикристален диаметър съответно 22,93cm ± 1,87cm (20-28,60cm). Средното отношение талия/ханш е 0,92 ± 0,04, като варира между 0,81 и 1,10.

Беше определена и възрастта, в която обемите на тестисите надхвърлят 14 ml, т.е. 15 и повече ml с цел да се опишат характерните генитални и антропометрични показатели в този етап на развитие. Тъй като децата са проследявани само до 14-15 годишна възраст, от тези данни не могат да се правят изводи. Очевидно някои деца са достигнали посочения обем на тестисите в по-късна възраст. За прегледност обаче сме представили тази информация като база за бъдещи съпоставки. Средната възраст, на която изследваните деца достигат посочения обем за десния тестис, е 12,93 години ± 0,77 (12-15 години). Средният ръст, при който се достига този тестикуларен обем, е 163,45cm ± 6,40cm (148,2-172cm). Съответното средно тегло е 53,06kg ± 8,06kg (41-74kg), обиколката на талията – 67,193cm ± 6,14cm (60-82,3cm), обиколката на ханша – 74,77cm ± 7,11cm (66,6-93,3cm),отношението талия/ханш – 0,90±0,02 (0,87-0,94), а бикристалният диаметър – 24,66cm ± 1,98cm (22,10-28,70cm). Тестикуларен обем от 15 и повече ml за левия тестис се достига средно на 13 ± 0,77 години (12-15 години). Ана-

Таблица 1. Обеми на десния и левия тестис (ml) при изследваните деца.

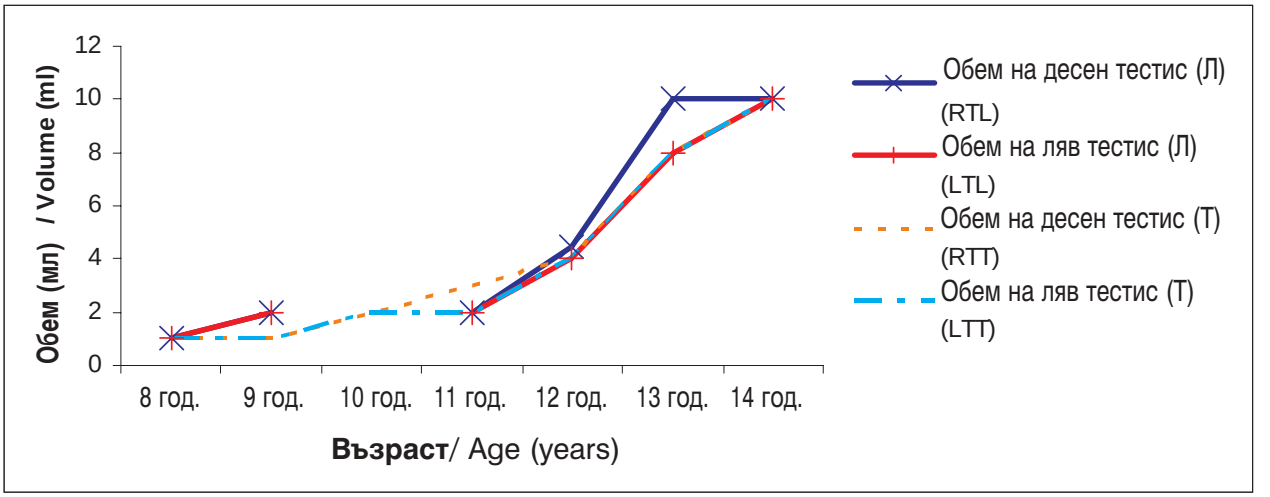
Table 1. Right and left testis volumes (ml) in the investigated children.

Десен тестис (Right testis)								
Възраст Age		7 год. years	8 год. years	9 год. years	11 год. years	12 год. years	13 год. years	14 год. years
Брой Number		91	104	105	110	96	46	44
Медиана Median		**1,00**	**1,00**	**2,00**	**2,00**	**4,50**	**10,00**	**10,00**
Персентили Percentiles	**3**	**0,76**	**1,00**	**1,00**	**1,00**	**2,00**	**3,00**	**3,35**
	5	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,35	4,00
	10	1,00	1,00	1,00	1,10	2,00	4,00	5,00
	25	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	5,00	8,00
	50	**1,00**	**1,00**	**2,00**	**2,00**	**4,50**	**10,00**	**10,00**
	75	2,00	2,00	2,00	4,00	8,00	12,75	14,25
	90	2,00	2,00	2,00	5,90	10,00	16,50	20,00
	95	2,00	2,00	3,00	8,00	15,00	20,00	20,00
	97	**2,00**	**2,00**	**5,46**	**9,34**	**15,00**	**22,95**	**20,00**
	Ляв тестис (Left testis)							
Възраст Age		7 год. years	8 год. years	9 год. years	11 год. years	12 год. years	13 год. years	14 год. years
Медиана Median		**1,00**	**1,00**	**2,00**	**2,00**	**4,00**	**8,00**	**10,00**
Персентили Percentiles	**3**	**1,00**	**1,00**	**1,00**	**1,00**	**1,00**	**2,38**	**3,35**
	5	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	4,00
	10	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	5,00
	25	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	5,50	6,50
	50	**1,00**	**1,00**	**2,00**	**2,00**	**4,00**	**8,00**	**10,00**
	75	2,00	1,00	2,00	3,00	8,00	12,00	14,25
	90	2,00	2,00	2,00	6,00	10,00	17,00	15,00
	95	2,00	2,00	3,00	8,00	12,00	20,00	18,75
	97	**2,00**	**2,00**	**3,00**	**9,34**	**15,00**	**23,10**	**20,00**

логичните антропометрични показатели за левия тестис са: среден ръст 164,35cm± 6,39cm (148,2-174,4cm), средно тегло – 54,26kg ± 8,68kg (41-74kg), средна обиколка на талията – 68,02cm ± 6,71cm (60-82,3cm), средна обиколка на ханша – 75,20cm ± 7,60cm (66,60-93,30cm), средно отношение талия/ханш – 0,90 ± 0,02 (0,87-0,94), а бик-

Таблица 2. Достигане на тестикуларен обем > 2 ml – честотно разпределение по възрасти /н=109/.
Table 2. Reaching a testicular volume greater than 2 ml – frequency distribution according to the age (n=109)

Възраст Age (years)	**Обем на десен тестис > 2 мл** Right testis volume >2 ml	**Обем на ляв тестис > 2 мл** Left testis volume >2 ml
9 години/*years*	8,3%	7,5%
11 години/*years*	39,4%	34,6%
12 години/*years*	33%	31,8%
12.5 години/*years*	14,7%	17,8%
13 години/*years*	1,8 %	5,6%
14 години/*years*	2,8%	2,8%



Фигура 1. Сравнение между данните /50-ти персентил за обемите на десен и ляв тестис/ от лонгитудиналното (Л) и трансверзалното (Т) проучвания (Томова и съавт., 2007).

Figure 1. Comparison between the data of the longitudinal and the transversal study (50th percentile for the right and left testicular volumes) (Tomova et al., 2007). RTL - right testis volume (longitudinal study); LTL- left testis volume (longitudinal study); RTT – right testis volume (transversal study); LTT – left testis volume (transversal study).

ристален диаметър – 25,03cm ± 2,11cm (22,10-28,70cm).

При сравнение в развитието на двата тестиса се установява, че десният тестис изпреварва, макар и в минимална степен (1-2 месеца), развитието на левия ($p<0,001$).

Поради относително малкия брой участници в лонгитудиналното проучване решихме да сравним данните за тестикуларния обем с резултатите от трансверзалното проучване върху 6200 момчета от различни региони на страната (3). Както се вижда на фигура 1 няма съществени различия в получените стойности от двете проведени изследвания.

Относително малко проучвания върху пубертета включват измерване на тестикуларния обем. Например изследванията в САЩ до момента акцентират върху генитално развитие и пубисното окосмяване като основни маркери за половото съзряване. В издадените през 2008 препоръки за изследване на пубертета обаче се пре-

поръчва именно оценката на тестикуларния обем като решаващо доказателство за активирането на хипоталамо-хипофизно-гонадната ос и съответно основен показател за началото на пубертета (9). Затова беше важно да сравним този показател у българските момчета със съответните данни за другите държави и най-вече със съседните ни страни на Балканския полуостров.

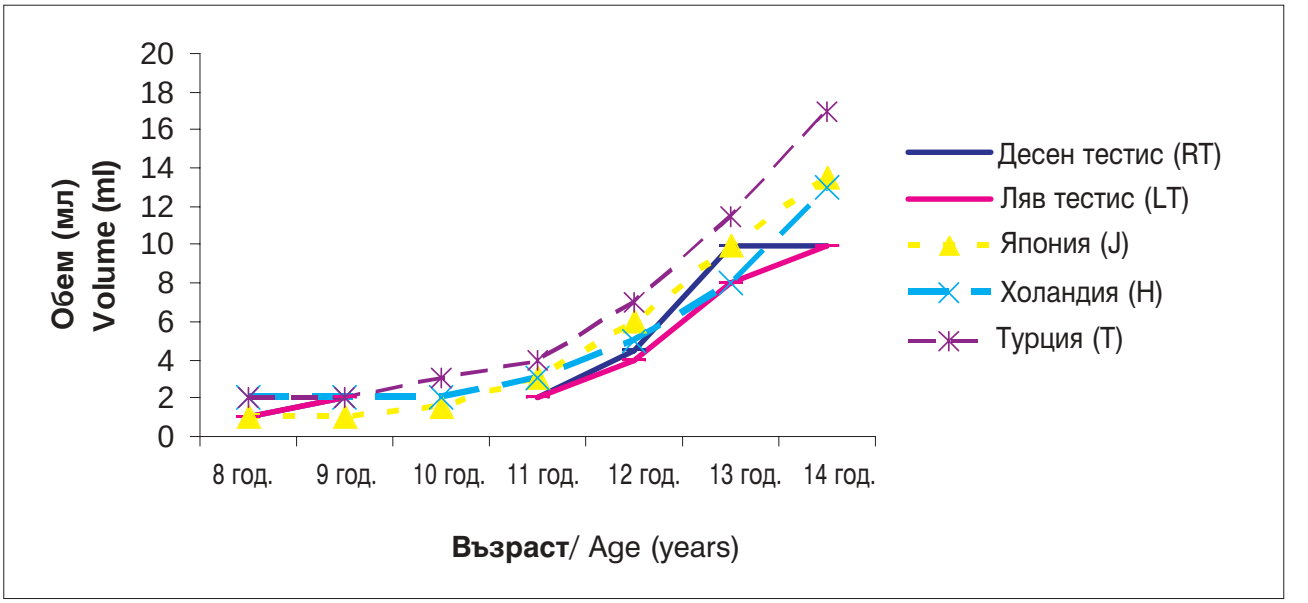
В трансверзално изследване, извършено в Гърция, Papadimitriou et al. изучават стадиите на генитално развитие /G/, пубисното и аксиларното окосмяване при 1266 момчета между 7,8 и 16,2 години (17). G2 стадий е дефиниран като състояние, при което тестикуларният обем е над 2 ml и има промяна в скротума, но не и растеж на пениса. Този стадий се достига средно на 11,0 год. ± 1,22 при гръцките деца. Въпреки че ние не сме определили гениталното развитие по тази дефиниция, а само нарастването в обема на тестисите, кореспондиращата възраст е 11,50 години ± 1,03 за десния тестис или с около половин година по-късно (p<0,001).

Интересно е и сравнението с лонгитудинално проучване върху 1112 момчета в съседна Турция. Авторите дефинират началото на пубертета с достигането на тестикуларен обем от 4 ml (7). Според тях тази стойност се достига на 11,6±1,2 години при съответен среден ръст 146,1cm±7,7cm. Според използваната от нас дефиниция, показател за начало на пубертета е нарастването на тестикуларния обем над 2 ml (т.е. 3ml и нагоре). Въпреки тази съществена разлика, може да сезаключи, че нарастването на тестикуларния обем настъпва по едно и също време в двете популации (p=0,32). При българските момчета обаче, съответният среден ръст е значимо по-висок – 149,35cm± 6,47cm (p<0,01).

Bundak et al. представят също и сравнение между турските, холандските и японските данни за средния обем на тестисите (50-ти персентил), където сме интерполирали и нашите данни (фигура 2) (7). Вижда се, че те са сходни най-вече с тези в холандските изследвания. Японските момчета достигат тестикуларен обем от 3 и повече ml на 11 год. или с около половин година преди българчетата (16). Турските деца също показват по-бързо тестикуларно развитие. Трябва да се има предвид обаче, че турските момчета са предварително селектирани и принадлежат към най-високата социално-икономическа класа (баща – бизнесмен, юрист, медик или висш администратор), докато в останалите групи (включително и нашата) популациите са разнородни. Авторите също отбелязват, че пубертетът настъпва по-късно при децата на турските емигранти в Холандия, като данните са съпоставими с тези на самите холандци (7). Възможните обяснения включват: методологични различия в двете проучвания, по-ниско социално-икономическо положение на групата от емигранти или неизвестни фактори на околната среда в двете държави.

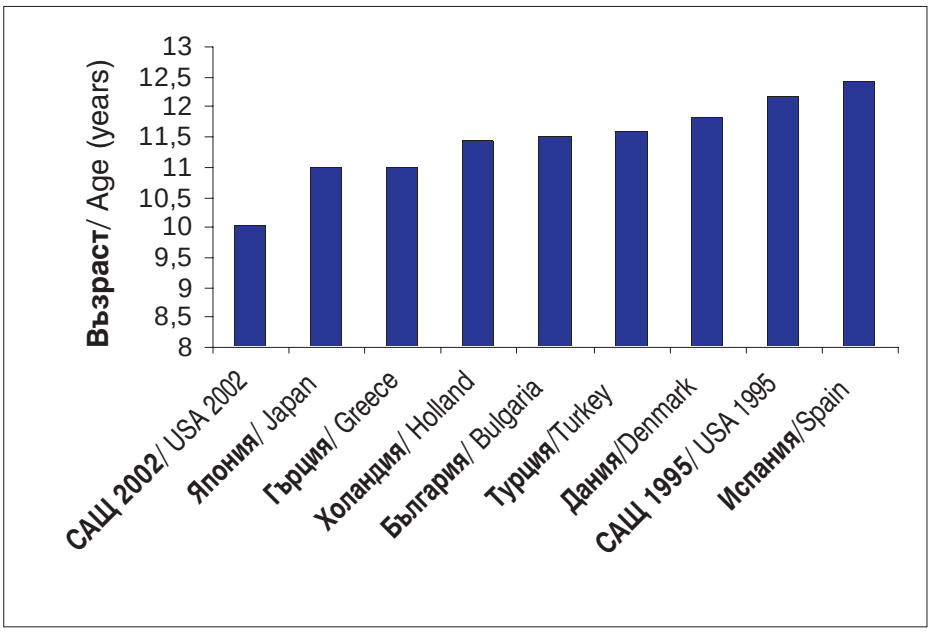
Biro et al. също проследяват 515 момчета (от бялата и черната раса в САЩ) на възраст между 10 и 15 години в течение на три години, като определят не само антропометричните, но и хормоналните показатели. Пубертетно развитие, при което липсва пубисно окосмяване, но обемът на по-големия тестис е вече 3 и повече ml, се достига на средна възраст 12,18 години при среден ръст 149,8cm и средно тегло 41,65 kg (6). При този стадий се установява и значимо нарастване на нивата на общия и свободния тестостерон, естрадиола и ДХЕ-АС (6). Въпреки че според нашите данни десният тестис нараства около половин година по-рано, това става при много близки стойности на ръста и теглото, съответно 149,35cm±6,47cm и 41,62 kg ± 7,42kg.

Според други проучвания средната възраст за настъпване на пубертета и по-специално на стадий 2 от генитално развитие е 12,43 год. ± 0,75 сред испански деца, 11,83 год. сред датски момчета и 11,45 год. сред холандци (10, 13, 25). В няколко мащабни американски проучвания също е определен генитален стадий 2, но само въз осно-



Фигура 2. Сравнение между обемите на десния и левия тестис у нас (50-ти персентил) и средния обем на тестисите в други страни (Турция, Холандия, Япония), модифицирано по Bundak et al., 2007.

Figure 2. Comparison between our data and results from other studies from Turkey (T), Holland (H) and Japan (J) (50th percentile for the right (RT) and left (LT) testicular volumes), modified according to Bundak et al., 2007.



Фигура 3. Начало на пубертетното развитие у момчета у нас и в другите страни.

Figure 3. Beginning of the pubertal development in Bulgarian children and in boys from other countries.

ва на пено-скроталните промени. Медианата за възрастта на G2 за белите участници е 10,1 год според Karpati et al. и 10,03 год. според Sun et al. (14, 20), но липсата на данни за тестикуларния обем прави невъзможно сравнението на нашите данни с тези проучвания.

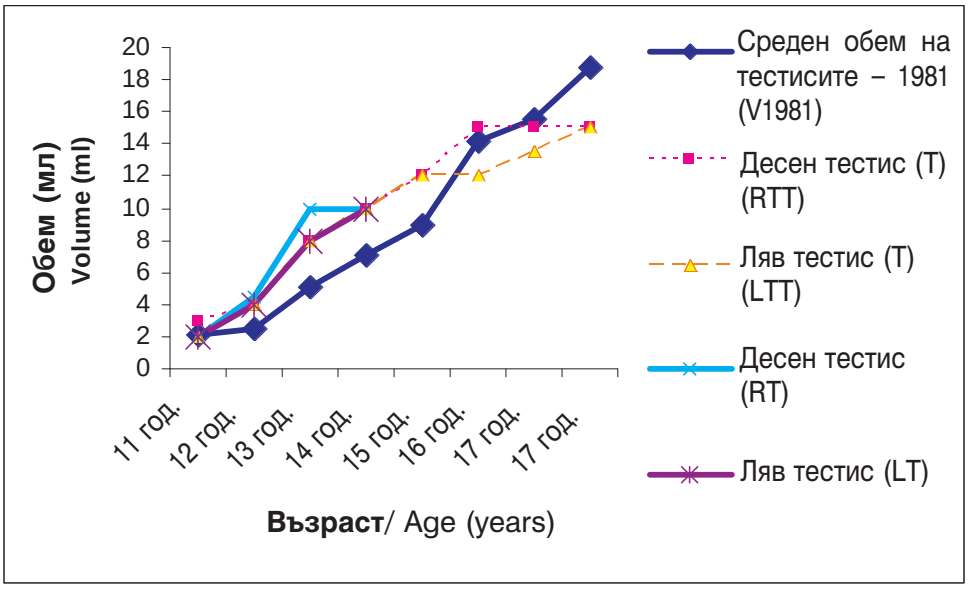
Може да се заключи, че в България и в други европейски страни началото на пубертетното развитие настъпва средно на 11-12 годишна възраст у момчета, въпреки използваните в изследванията различни дефиниции (фигура 3). Допълнителните проучвания, които в момента се провеждат в САЩ и включват оценка на тестикуларния обем, ще дадат отговор на въпроса

дали в действителност пубертетното развитие там понастоящем започва с около година по-рано и какви са евентуалните причини за тази тенденция.

Друг основен въпрос е дали понастоящем у нас се наблюдава по-бързо пубертетно развитие в сравнение с предходните години. За целта сравнихме нашите данни с тези от извършено през 70-те години на миналия век в България проучване от З. Станчев и сътр. (2), което обаче е трансверзално. Към съпоставяне на данните от двете изследвания – трансверзалното и лонгитудиналното следва да се подхожда внимателно. Поради разликата в методиката такова сравнение не винаги е оправдано.

Резултатите са представени графично на фигура 4. Показани са и данните от нашето трансверзалното проучване (3), за да може да се придобие представа за хода на нормалното развитие и в по-късна възраст – до 19 години.

Кривата на нарастване на тестикуларния обем е по-остра в настоящото проучване, като децата достигат обем на тестисите от около 10 мл около година по-рано, отколкото в предходното проучване, макар че впоследствие разликите се изглаждат. Същевременно и в двете изследвания тестисите започват да нарастват след 10-годишна възраст и показват бърз растеж между 12-та и 13-та година. Пубертетът според З. Станчев започва на 11,5±1,44 год. с достигане на генитално развитие втора степен, което е изключително сходно с установеното от нас първоначално нарастване на обема на десния тестис на 11,5±1,03 год. Следователно не може да се обективизира рязка промяна през тези две десетилетия по отношение на възрастта, в която започва пубертетното развитие у българските момчета.



Фигура 4. Сравнение между установените обеми на тестисите в проучването на З. Станчев (V1981) и нашите лонгитудинално и трансверзално (T) проучвания (З. Станчев, 1987; Томова и съавт., 2007).

Figure 4. Comparison between our longitudinal and cross-sectional (T) data, and the results from the study of Z. Stantchev (V1981). RT-right testis; LT-left testis.

2. Пубисно окосмяване при изследваните деца

Друга цел на проучването беше да се определи средната възраст, в която се появява пубисно окосмяване от 2 степен по Tanner, както и съответно възрастта, в която се достига 6 степен, т.е. адекватното за възрастен мъж окосмяване. Тъй като обаче 6 степен по Tanner достигат само 6 от проследяваните до 14 години деца, не беше възможна интерпретация на данните в тази насока.

Промените в пубисното окосмяване бяха наблюдавани при 107 деца (104 от тях бяха проследени до 14 годишна възраст, а за три имаше данни и за 15 годишна въз-

Таблица 3. Достигане на пубисно окосмяване 2 степен – честотно разпределение по възрасти /н=107/.

Table 3. Pubic hair stage 2 - frequency distribution according to the age (n=107).

Възраст Age (years)	**Пубисно окосмяване 2 степен** Pubic hair stage II
7 години	0.9 %
8 години	0%
9 години	6.5 %
11 години	30.8%
12 години	29.9%
12.5 години	20.6%
13 години	2.8 %
14 години	7.5 %
15 години	0.9 %

Таблица 4. Стадии на пубисното окосмяване, установени в различните възрасти.

Table 4. Pubic hair stages in different ages.

7 години 7 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent	**8 години** 8 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent
Пубисно окосмяване Pubic hair	1	98,9	**Пубисно окосмяване** Pubic hair	1	99,0
	2	1,1		2	0
	3	0		3	1,0
	4	0		4	0
	5	0		5	0
	6	0		6	0
9 години 9 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent	**11 години** 11 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent
Пубисно окосмяване Pubic hair	1	92,4	**Пубисно окосмяване** Pubic hair	1	65,5
	2	4,8		2	24,5
	3	1,9		3	9,1
	4	1		4	0,9
	5	0		5	0
	6	0		6	0
12 години 12 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent	**13 години** 13 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent
Пубисно окосмяване Pubic hair	1	34,4	**Пубисно окосмяване** Pubic hair	1	13,3
	2	35,4		2	6,7
	3	18,8		3	26,7
	4	10,4		4	40,0
	5	1		5	6,7
	6	0		6	6,7
14 години 14 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent	**14 години** 14 years	**Стадии** Stage	**Проценти** Percent
Пубисно окосмяване Pubic hair	1	6,8	**Пубисно окосмяване** Pubic hair	4	31,8
	2	20,5		5	6,8
	3	25,0		6	9,1

Фигура 5. Средна възраст/медиана на поява на пубисно окосмяване в България и в други страни (Papadimitriou et al., 2002; Fredriks AM et al., 2000; Rohrer et al., 2007; Ghaly et al., 2008; Karpati et al., 2002; Bundak et al., 2002; Zurlo de Mirotti et al., 1995; Wong et al., 1996; Biro et al., 1995).

Figure 5. Mean age/ median of the development of pubic hair (PH2) in Bulgaria and other countries (Papadimitriou et al., 2002; Fredriks AM et al., 2000; Rohrer et al., 2007; Ghaly et al., 2008; Karpati et al., 2002; Bundak et al., 2002; Zurlo de Mirotti et al., 1995; Wong et al., 1996; Biro et al., 1995).

раст). Окосмяване втора степен се появява на средна възраст 11,76 години ± 1,24 (7-15 години) (таблица 3). Средният ръст, при който то възниква, е 151,00cm ± 6,99cm (135,5-171cm). Съответното средно тегло е 42,64kg ± 8,19kg (31-70kg), обиколката на талията – 62,99cm±6,03cm (52,5-82,8cm), обиколката на ханша – 68,54cm±7,08cm (58-90cm), отношението талия/ханш – 0,92 ± 0,04 (0,81-1,10), а бикристалният диаметър – 23cm ± 1,73cm (20-28,40cm). Стадиите на пубисното окосмяване по възраст са показани на таблица 4. Поради еднаквата дефиниция на този показател сравнението, както с български, така и с чуждестранни изследвания, е много по-точно. Както се вижда от фигура 5 втори стадий на окосмяване се развива традиционно сравнително рано у българите. В по-ранните американски проучвания средната възраст на поява на пубисно окосмяване е била между 12,2 и 12,79 години, докато сега тя е 12 години (9, 14, 20). Анализът на изследванията обаче показва, че за момента няма достатъчно данни, които да отговорят на въпроса, дали съществува тенденция към по-ранно пубархе у момчетата в САЩ (9).

Средната възраст, на която се появява пубисно окосмяване от втора степен според нашето проучване 11,76 години ± 1,24 е много близка до средната възраст, установена в проучването на З. Станчев – 11,61±1,55 години (2).

При сравнение между възрастта на достигане на пубисно окосмяване 2 степен и момента на нарастване на тестикуларния обем се установява, че нарастването на тестисите значимо предхожда достигането на пубисно окосмяване 2 степен ($p<0,001$ за десния и $p=0,012$ за левия тестис). Следователно при отключване на пубертета първоначално нарастват последователно десният и левият тестис, след което се увеличава и пубисното окосмяване. У българските момчета окосмяването се появява средно три месеца след нарастването на тестисите (един месец и половина според предходното проучване у нас), докато в други държави средната разлика във възрастта между двете събития е над шест месеца (2, 6, 7, 17).

3. Аксиларно окосмяване

Средната възраст на поява му е 12,28±1,22 год. Разпределението по възрасти и степента на окосмяването (леко, умерено, силно изразено) е показано на таблица 5. В проучването на З. Станчев (2) аксиларно окосмяване се появява средно на 13,01±1,32 год., докато в настоящето проучване се наблюдава значително по-ранно

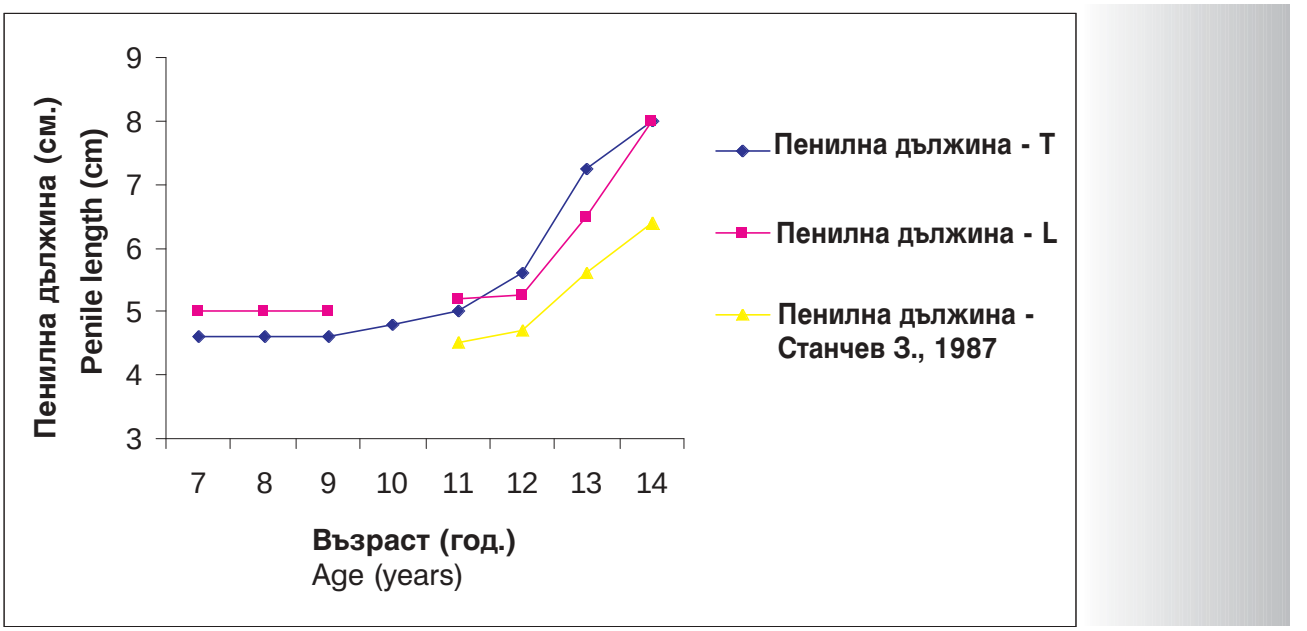
Таблица 5. Аксиларно окосмяване при изследваните момчета
Table 5. Axillary hair in the investigated boys

Аксиларно окосмяване (%) Axillary hair (%)				
Степен Stage	**Няма** No	**Леко изразено** Mil	**Умерено изразено** Moderate	**Силно изразено** Strong
7 год. 7 years	100	0	0	0
8 год. 8 years	100	0	0	0
9 год. 9 years	98	1	1	0
11 год. 11 years	90,9	7,3	1,8	0
12 год. 12 years	79,2	16,7	4,1	0
13 год. 13 years	53,3	31,1	15,6	0
14 год. 14 years	50	22,7	25	2,3

развитие на аксилархе. Нашите резултати са много близки до тези за гръцки момчета, при които аксиларното окосмяване се появява на 12,2 години (17). Авторите подчертават, че въпреки това на 15 годишна възраст само 39,3% от изследваните са достигнали 3 степен. У нас също на 14 годишна възраст само 2,3% от момчетата са със силно изразено аксиларно окосмяване. В друго проучване сред турски момчета средната възраст на поява на аксилархе е значимо по-късна, отколкото у нас: 13,1 ± 1 год (7).

4. Развитие на пениса у децата между 7 и 14 годишна възраст

Въпреки малкия брой изследвани тук са представени пенилната дължина и обиколка за всяка възраст. Целта е да се направи съпоставка с резултатите от трансверзалното проучване, което обхваща изключително голяма група момчета (6200 на възраст между 0 и 19 години), както и с данните от предишни проучвания у нас - **фигура 6.** Наблюдава се тенденция към по-



Фигура 6. Пенилна дължина според лонгитудиналното (L) и трансверзалното (T) проучвания, както и данните на З. Станчев и сътр., публикувани 1987г.

Figure 6. Penis length according to the longitudinal (L) and the cross-sectional (T) study, and the results from the study of Z. Stanchev, 1987.

Таблица 6. Пенилна дължина (cm) при изследваните момчета.
Table 6. Penis length (cm) in the investigated boys

Възраст Age (years)		**7 год.**	**8 год.**	**9 год.**	**11 год.**	**12 год.**	**13 год.**	**14 год.**
Брой Number		91	104	105	110	96	46	44
Медиана Median		**5,00**	**5,00**	**5,00**	**5,20**	**5,25**	**6,50**	**8,00**
Персентили Percentiles	3	3,80	4,00	4,00	3,86	4,00	4,00	4,67
	5	3,80	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	5,05
	10	4,00	4,20	4,50	4,50	4,14	4,35	5,75
	25	4,50	4,52	5,00	5,00	4,60	5,50	6,50
	50	**5,00**	**5,00**	**5,00**	**5,20**	**5,25**	**6,50**	**8,00**
	75	5,30	5,50	5,55	6,00	6,00	8,05	9,00
	90	5,96	6,00	6,00	6,50	7,00	9,15	10,00
	95	6,00	6,20	6,27	6,94	7,59	10,00	10,00
	97	6,10	6,55	6,50	7,83	9,54	10,29	10,32

бързо нарастване на пениса на дължина сега в сравнение с данните от преди двадесет години. При сравнение на нашите данни с тези на бразилски момчета се установява сходен темп на растеж, макар и при по-малка пенилна дължина (11). Резултатите за дължината на пениса са представени на таблица 6, а за обиколката на пениса - на таблица 7.

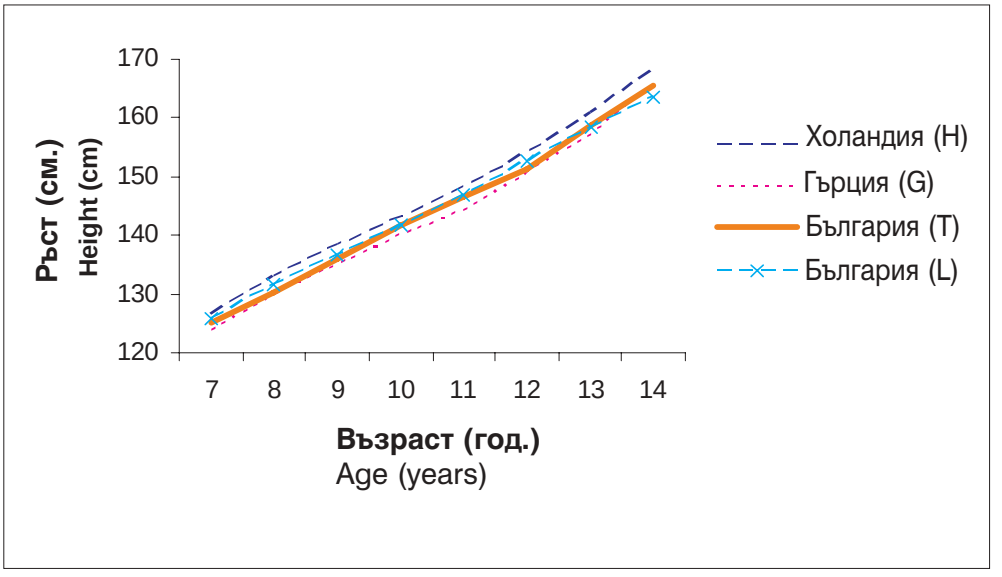
5. Антропометрични показатели при изследваните момчета

За пълнота са представени антропометричните показатели на изследваните деца, които включват ръст, тегло, обиколка на талията и ханша. Ръстът на изследваните деца е показан на таблици 8 и 9. Данните са съпоставени с резултатите от голямото трансверзално проучване, като не се наблюдават съществени различия – фигура 7. Промените в теглото, талията и ханша са представени съответно на таблици 10, 11 и 12.

На базата на настоящото целенасочено лонгитудинално проучване може да се обсъди пубертетното развитие у български момчета. Повечето учени са единодушни, че съществува тенденция към по-ранно пубертетно развитие у момичетата, докато по-отношение на пубертета у момчетата наличните данни са относително малко и противоречиви (9). Например датските момчета са по-високи сега, отколкото преди 30 години, но времето на половото им съзряване изглежда непроменено между 1964 и 1991-1993. При сравнение с американски данни авторите уста-

Таблица 7. Пенилна обиколка (cm) при изследваните момчета.
Table 7. Penis circumference (cm) in the investigated boys.

Възраст Age		**7 год.** years	**8 год.** years	**9 год.** years	**11 год.** years	**12 год.** years	**13 год.** years	**14 год.** years
Брой Number		91	104	105	110	96	46	44
Медиана Median		5.80	5,95	5,80	6,05	6,45	8,60	9,00
Персентили Percentiles	3	4,60	5,00	5,04	5,20	5,00	5,19	6,07
	5	**4,76**	**5,12**	**5,20**	**5,20**	**5,20**	**5,65**	**6,25**
	10	5,00	5,20	5,30	5,50	5,37	6,30	6,50
	25	5,30	5,50	5,50	5,77	6,00	7,00	7,50
	50	**5,80**	**5,95**	**5,80**	**6,05**	**6,45**	**8,60**	**9,00**
	75	6,00	6,20	6,15	6,70	7,50	9,45	9,50
	90	6,20	6,50	6,50	7,00	8,65	10,26	10,50
	95	6,50	6,97	6,70	8,00	9,60	10,85	10,50
	97	6,62	7,00	6,80	8,17	10,50	11,12	10,96



Фигура 7. Сравнение между средния ръст, установен в лонгитудиналното (L) и трансверзалното (T) проучване, както и съответните данни за момчета в Холандия и Гърция (Fredriks et al., 2000; Papadimitriou A., 2001; Томова и съавт., 2007).

Figure 7. Comparison between the mean height according to the longitudinal (L) and cross-sectional study (T) and corresponding data in Holland (H) and Greece (G) (Fredriks et al., 2000; Papadimitriou A., 2001; Tomova et al., 2007).

Таблица 8. Ръст (cm) при изследваните момчета.
Table 8. Height (cm) of the investigated boys.

Възраст Age (years)	**Брой деца** Number	**Минимум** Minimum	**Максимум** Maximum	**Средна стойност** Mean	**SD**
7	95	112,00	138,80	125,90	5,35
8	108	116,80	147,00	131,55	5,68
9	110	121,40	152,40	136,60	6,14
10	111	125,80	159,80	141,75	6,51
11	114	129,80	169,00	147,00	6,68
12	107	134,30	173,00	152,40	7,32
13	100	135,00	182,00	158,57	8,29
14	71	142,50	188,00	163,60	8,88

Таблица 9. Ръст (cm) в персентили при изследваните момчета.
Table 9. Height (cm) of the investigated boys in percentiles.

Възраст Age		**7 год.** years	**8 год.** years	**9 год.** years	**10 год.** years	**11 год.** years	**12 год.** years	**13 год.** years	**14 год.** years
Медиана Median		**125,60**	**131,10**	**136,15**	**141,40**	**147,15**	**152,00**	**158,05**	**165,00**
Персентили Percentiles	**3**	116,13	120,50	123,53	128,41	132,86	137,28	144,51	143,16
	5	116,86	121,95	125,80	130,94	136,72	141,24	145,10	145,80
	10	119,80	125,00	129,20	133,88	138,70	143,72	148,41	151,10
	25	122,00	127,52	132,65	137,20	142,35	147,50	152,27	157,80
	50	**125,60**	**131,10**	**136,15**	**141,40**	**147,15**	**152,00**	**158,05**	**165,00**
	75	129,60	135,30	140,97	145,90	151,02	157,60	164,15	170,50
	90	133,20	139,12	144,78	150,20	155,60	161,40	167,49	172,80
	95	135,48	140,84	146,78	152,24	158,22	165,52	173,62	177,04
	97	136,24	142,27	147,90	154,55	159,15	168,38	178,39	179,36

Таблица 10. Тегло (kg) в персентили при изследваните момчета.
Table 10. Weight (kg) of the investigated boys in percentiles.

Възраст Age		**7 год.** years	**8 год.** years	**9 год.** years	**10 год.** years	**11 год.** years	**12 год.** years	**13 год.** years	**14 год.** years
Медиана Median		**25,50**	**28,00**	**31,75**	**34,00**	**38,00**	**42,50**	**46,00**	**52,00**
Персентили Percentiles	**3**	19,50	21,65	23,00	25,00	29,00	32,00	32,06	36,08
	5	20,00	22,50	24,00	26,50	29,00	33,20	33,00	36,80
	10	21,50	23,50	26,00	28,00	30,60	34,00	35,00	40,00
	25	23,00	24,50	28,00	30,00	33,00	36,00	41,50	45,00
	50	**25,50**	**28,00**	**31,75**	**34,00**	**38,00**	**42,50**	**46,00**	**52,00**
	75	27,50	31,00	35,25	39,00	43,00	49,00	54,50	60,00
	90	31,20	34,00	42,00	45,80	52,00	58,50	63,80	68,80
	95	33,50	36,25	44,00	49,00	55,00	60,00	67,80	72,20
	97	34,12	38,85	44,67	55,20	57,04	65,56	70,88	74,84

новяват, че в Дания, за разлика от САЩ, няма тенденция към по-ранно пубертетно развитие (13). Обратно, при китайци в Хонг Конг е наблюдавано увеличаване на ръста и теглото, съпроводено от по-бързо полово съзряване (24). В Холандия също се наблюдава увеличаване на ръста спрямо предходните години, но липсва успоредно ускоряване на половото съзряване (10). В съседните Гърция и Турция също не се установява тенденция към по-ранно полово съзряване при момчетата, макар че гръцките деца, подобно на връстниците си в Европа, показват положителна промяна в ръста през последните години (7, 18).

Сравнението на нашите резултати с предходното проучване на З. Станчев, което обаче е трансверзално, не открояваа съществена динамика в средната възраст на началните пубертетни събития. Пубертетът настъпва на около 11 години и половина с нарастване на обемите на двата тестиса, като сравнително скоро след това се появява пубисно окосмяване. Наблюдаваната разлика във възрастта, в която се появява аксиларно окосмяване, може да се дължи на методологични различия или да съществува като тенденция. Набелязва се обаче тенденция към по-бързо тестикуларно нарастване и по-бързо увеличаване на дължината на пениса в ранния пубертет у изследваните от нас момчета в сравнение с данните от преди двадесетина години. Точната преценка за евентуалното избързване на пубертета сега, в сравнение с предишните десетилетия, е

Таблица 11. Талия (cm) в персентили при изследваните момчета.
Table 11. Waist circumference (cm) of the investigated boys in percentiles.

Възраст Age		**7 год.** years	**8 год.** years	**9 год.** years	**10 год.** years	**11 год.** years	**12 год.** years	**13 год.** years	**14 год.** years
Медиана Median		**54,00**	**55,10**	**57,00**	**58,80**	**60,50**	**62,10**	**64,80**	**66,50**
Персентили Percentiles	**3**	47,88	49,82	51,00	52,43	52,74	55,39	57,31	58,93
	5	48,40	50,00	51,36	52,72	53,90	55,80	58,02	61,00
	10	49,88	51,27	52,14	53,68	55,00	56,80	59,56	62,04
	25	52,00	53,30	54,57	56,00	57,60	59,20	61,50	64,15
	50	**54,00**	**55,10**	**57,00**	**58,80**	**60,50**	**62,10**	**64,80**	**66,50**
	75	55,50	58,17	61,05	62,50	65,00	66,45	69,20	70,00
	90	59,02	61,35	66,00	68,30	72,40	73,30	77,60	77,04
	95	65,44	66,05	69,36	72,74	77,60	79,05	80,65	83,87
	97	67,06	69,14	71,67	74,99	78,76	81,12	82,24	90,74

невъзможна поради факта, че в миналото не са извършвани такива лонгитудинални изследвания. Както вече бе посочено, поради различието в методиката не е оправдано безусловното доверие в съпоставянето на данните от лонгитудиналното с резултатите от трансверзално изследване.

При сравнението на нашите резултати с тези в други държави се установява, че възрастта на пубертетното начало у нас не се отличава съществено от тази в Европейски страни, за които има съобщения. Съществува обаче тенденция към по-ранна поява на пубисно и аксиларно окосмяване у нас в сравнение с други страни. Подобно явление е наблюдавано и сред гръцки момчета, като според авторите то се дължи на генетични причини и е свързано с по-изразеното окосмяване у гръцките мъже по принцип, в сравнение със северноевропейците и азиатците (18).

Друг нерешен въпрос в литературата е дали промяната в теглото има значение за пубертетното развитие у момчетата. Съществува ясна връзка между затлъстяването у момичета и по-ранното им пубертетно развитие. Теоретичната обосновка на това явление се основава на характерната за тези деца хиперинсулинемия. Тя води до стимулиране на стероидогенезата в надбъбреците и яйчниците, увеличаване на свободните андрогенни фракции поради понижаването на глобулина, свързващ половите хормони и увеличена арома-

Таблица 12. Ханш (cm) в персентили при изследваните момчета.
Table 12. Hip circumference (cm) of the investigated boys in percentiles.

Възраст Age		**7 год.** years	**8 год.** years	**9 год.** years	**10 год.** years	**11 год.** years	**12 год.** years	**13 год.** years	**14 год.** years
Медиана Median		**56,50**	**58,60**	**61,40**	**63,20**	**65,00**	**68,35**	**72,00**	**73,60**
Персентили Percentiles	**3**	50,49	52,62	54,23	55,00	56,27	59,08	62,12	63,61
	5	50,74	53,76	55,46	55,68	57,00	59,93	62,60	65,08
	10	52,00	54,74	56,00	57,04	59,00	61,30	65,47	67,71
	25	54,50	56,20	58,00	59,60	61,20	64,00	68,32	69,80
	50	**56,50**	**58,60**	**61,40**	**63,20**	**65,00**	**68,35**	**72,00**	**73,60**
	75	60,00	61,80	66,00	68,80	69,60	72,60	76,75	77,77
	90	62,44	66,00	73,47	77,76	79,00	82,39	85,48	83,54
	95	68,14	69,56	76,72	81,20	83,26	88,11	90,19	92,98
	97	71,09	74,19	78,20	82,51	84,94	90,73	93,22	99,79

тазна активност в мастната тъкан. Тези промени вероятно улесняват по-ранното адренархе, пубархе и телархе и може би стимулират в по-ранен етап централните механизми, които регулират пубертета (4). До момента обаче данните за влиянието на мастната тъкан върху пубертета у момчета са изключително противоречиви. Испанско проучване намира положителна връзка между индекса на телесна маса и началната възраст на пубертетното развитие у момчета. Авторите подкрепят хипотезата за тясна връзка между натрупването на енергиен запас под формата на мастна тъкан и съзряването у двата пола (22). В израелско проучване обаче не се установява разлика във възрастта на ранните и късни пубертетни събития при обезни момчета в сравнение с контроли, а според Wang дори съществува обратна връзка между затлъстяването и пубертетното развитие у силния пол (15, 23). Очевидно влиянието на мастната тъкан върху половото съзряване у момчета остава неясно. Ние сме представили данните за съответстващите антропометрични показатели (ръст, тегло, обиколка на талията и ханша, бикристален диаметър) при ранните пубертетни събития като база за бъдещи сравнения, които да дадат възможност да се изяснят както тенденциите във времето, така и ролята на мастната тъкан и нейното разпределение върху пубертетното развитие и акцелерацията у българските момчета.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куманов, Ф. Тестиси. Пубертет у момчета. В: Ендокринология (под редакцията на Б. Лозанов). София, Тилиа, 2000, 630-632.

2. Станчев, З. Полови жлези. Нормално сексуално развитие. В: Ендокринология на детската възраст (под редакцията на М. Дамянова, З. Станчев). София, МФ, 1987, 219-230.

3. Томова, А., Р. Робева, Ф. Куманов. Физическото и половото развитие на момчетата в България. *Съвр. Meg.,* LVIII, 2007, 3, 22-30.

4. Ahmed, M. L., K. K. Ong, D. Dunger. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends. Endocrinol. Metab.,* 20, 2009, 5, 237-242.

5. Behre, H. M., D. Nashan, E. Nieschlag. Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with orchidometer estimates. *Int. J. Androl.,* 12, 1989, 395-403.

6. Biro, F. M., A. W. Lucky, G. A. Huster, J. A. Morrison. Pubertal staging in boys. *J. Pediatr.,* 127, 1995, 1, 100-102.

7. Bundak, R., F. Darendeliler, H. Gunoz, F. Bas, N. Saka, O. Neyzi. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur. J. Pediatr.,* 166, 2007, 6, 595-600.

8. Diamond, D. A., H. J. Paltiel, J. DiCanzio, D. Zurakowski, S. Bauer, A. Atala, P. Ephraim, R. Grant, A. Retik. Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. *J. Urol.,* 164, 2000, 1111-1114.

9. Euling, S. Y., M. E. Herman-Giddens, P. A. Lee, S. G. Selevan, A. Juul, T. I. Sørensen, L. Dunkel, J. H. Himes, G. Teilmann, S. H. Swan. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.,* 121, 2008, Suppl 3, 172-191.

10. Fredriks, A. M., S. van Buuren, R. J. Burgmeijer, J. F. Meulmeester, R. J. Beuker, E. Brugman, M. J. Roede, S. P. Verloove-Vanhorick, J. M. Wit. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr. Res.,* 47, 2000, 3, 316-323.

11. Gabrich, P. N., J. S. Vasconcelos, R. Dami?o, E. A. da Silva. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. *J. Pediatr. (Rio J).,* 83, 2007, 5, 441-446.

12. Ghaly, I., F. H. Hussein, S. Abdelghaffar, G. Anwar, R. M. Seirvogel. Optimal age of sexual maturation in Egyptian children. *East. Mediterr. Health. J.,* 14, 2008, 6, 1391-1399.

13. Juul, A., G. Teilmann, T. Scheike, N. T. Hertel, K. Holm, E. M. Laursen, K. M. Main, N. E. Skakkebaek. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int. J. Androl.,* 29, 2006, 1, 247-255.

14. Karpati, A. M., C. H. Rubin, S. M. Kieszak, M. Marcus, R. P. Troiano. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Adolesc. Health.,* 30, 2002, 3, 205-212.

15. Laron, Z. Is obesity associated with early sexual maturation? *Pediatrics,* 113, 2004, 1, 171-172.

16. Matsuo, N., M. Anzo, S. Sato, T. Ogata, T. Kamimaki. Testicular volume in Japanese boys up to the age of 15 years. Eur. *J. Pediatr.,* 159, 2000, 11, 843-845.

17. Papadimitriou, A., N. Stephanou, K. Papantzimas, G. Glynos, P. Philippidis. Sexual maturation of Greek boys. *Ann. Hum. Biol.,* 29, 2002, 1, 105-108.

18. Papadimitriou, A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics.,* 108, 2001, 65.

19. Rohrer, T., E. Stierkorb, S. Heger, B. Karges, K. Raile, K. O. Schwab, R. W. Holl. Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten (DPV) Initiative. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur. J. Endocrinol.,* 157, 2007, 5, 647-653.

20. Sun, S. S., C. M. Schubert, W. C. Chumlea, A. F. Roche, H. E. Kulin, P. A. Lee, J. H. Himes, A. S. Ryan. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics,* 110, 2002, 5, 911-919.

21. Tanner, J. M. Wachstum und Reifung des Menschen. Thieme, Stuttgart, 1962, 313.

22. Vizmanos, B., C. Mart?-Henneberg. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. Eur. *J. Clin. Nutr.,* 54, 2000, 3, 203-208.

23. Wang, Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics,* 110, 2002, 5, 903-910.

24. Wong, G. W., S. S. Leung, W. Y. Law, V. T. Yeung, J. T. Lau, W. K. Yeung. Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese boys. *Acta Paediatr.,* 85, 1996, 5, 620-621.

25. Zurlo de Mirotti, S. M., A. M. Lesa, M. Barr?n de Carbonetti. Pubertal development in males. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.,* 53, 1995, 31-36.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Филип Куманов

Клиничен център – УМБАЛ по Ендокринология
ул. Здраве №2, София 1463
E-mail: phkumanov@lycos.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Philip Kumanov MD

Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1463 Sofia, Bulgaria
E-mail: phkumanov@lycos.com

Възрастови и полови особености на някои антропометрични показатели сред неподбрана група лица на възраст 20-94 години

Александър Шинков, А-М. Борисова, Р. Ковачева, Й. Влахов, Л. Даковска
Клиничен център по ендокринология, София

Age and Gender Characteristics of Some Anthropometric Measurements in a Random Adult 20-94 Year-old Population

Alexander Shinkov, A-M. Borissova, R. Kovatcheva, J. Vlahov, L. Dakovska
Clinical Centre of Endocrinology, Sofia

Резюме

Двадесети век е период на значително подобряване на социално-икономическото състояние на населението, достъпно и изобилно хранене и прогресивно увеличаване на средната продължителност на живота. На този фон в много страни се наблюдават нарастване на средния ръст, намаляване на възрастта на менархе и по-ранно съзряване, както обаче и нарастване на честотата на затлъстяване и свързаните с това усложнения и заболявания.

Цел: да се изследват антропометричните показатели ръст, телесна маса, обиколка на талията, ИТМ в неподбрана група възрастни лица и да се потърсят връзки с пол, възраст и други фактори.

Abstract

The twentieth century is marked by a significant socioeconomic development, abundant and accessible nutrition and gradual increase in the life expectancy. An increase in the mean body height, earlier age at menarche and sexual development are also observed.

The aim of the study was to measure the anthropometrics – body height and weight, waist circumference, body mass index (BMI) in a random adult population and to investigate their relationship to age, gender and other factors.

Materials and methods: a group of 2406 male and female subjects at mean age 47,71±14,50 years (20-94) was studied. Body height and weight, waist circumference were measured and BMI was calculated.

Материали и методи: Бяха изследвани 2406 мъже и жени на средна възраст 47,71 ± 14,50 години (20-94). Бяха измерени ръст, телесна маса и обиколка на талията (ОТ) и се изчисли индекс на телесна маса (ИТМ).

Резултати: Установи се значима негативна асоциация между телесния ръст и възрастта (Spearman, жени rho=-0,373, p<0,001 и мъже rho=-0,434, p<0,001). Телесната маса показа нарастване с възрастта при жените, но не и при мъжете (съответно rho=0,255, p<0,001 и rho=-0,027, p=0,383). ОТ корелираше положително с възрастта и при двата пола (жени rho=0,490, p<0,001 и мъже rho=0,217, p<0,001). При 1479 лица (61,5%) беше установена увеличена обиколка на талията (IDF) – 811 (60,2%) от жените и 668 (63,1%) от мъжете. При постменопаузалните жени честотата на абдоминалното затлъстяване беше значимо по-висока от тази при мъжете и при пременопаузалните жени (p<0,001). Тютюнопушенето се асоциира с по-ниски телесна маса (p=0,002), ИТМ (p<0,001) и ОТ (p<0,001) при жените, но не и при мъжете.

Заключение: Наблюдавахме изразена зависимост на ръста от годината на раждане при двата пола, вероятно свързана със секуларни тенденции. Честотата на абдоминално залъстяване беше висока и при двата пола с изразени различия във възрастовото разпределение. При жените тя беше значимо по-висока в постменопаузалната група. Уместно е да се обсъдят понататъшни изследвания и профилактични програми за намаляване на свързания с това сърдечно-съдов риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: секуларни тенденции в ръста, наднормено тегло, абдоминално затлъстяване

Results: A significant negative correlation was found between body height and age (Spearman, females rho=-0,373, p<0,001 and males rho=-0,434, p<0,001). Body weight correlated positively with age in the women, but not in the men (rho=0,255, p<0,001 and rho=-0,027, p=0,383, respectively). WC correlated positively with the age in both genders (females rho=0,490, p<0,001 and males rho=0,217, p<0,001). Increased WC (IDF) was observed in 1479 subjects (61,5%) – in 811 (60,2%) of the females and in 668 (63,1%) of the males (ND). Abdominal obesity was more prevalent in the postmenopausal females than in the menstruating females or the males both p<0,001). Smoking was associated with a lower weight (p=0,002), BMI (p<0,001) and WC (p<0,001) in the females, but not in the males.

Conclusions: We observed a clear dependence of body height on year of birth that can be explained by secular trends. The prevalence of abdominal obesity was high in both genders with differences in the age distribution. In the females it was significantly higher in the postmenopausal group. Further studies and interventional programs are warranted for cardiovascular risk amelioration.

KEY WORDS: Secular trends in body height, overweight, abdominal obesity

През 20 и началото на 21 век начинът на живот на хората в много страни по света търпи драматични промени. Това се дължи на съответни социално-икономически особености и на пространния ефект на научно-техническия прогрес във всяка област на бита. При това тези фактори оказват и чисто биологично влияние на човешката популация. Някои от по-известните резултати са „болестите на съвремието" – артериална хипертония, захарен диабет тип 2, някои злокачествени заболявания, затлъстяването. Акцелерацията също е популационен феномен, свързван с тези фактори. Акцелерацията се характеризира с увеличаване на средния ръст и телесно тегло. При жените се наблюдава снижение на възрастта на менархе и увеличаване на възрастта на настъпване на менопаузата (6). В повечето случаи тези процеси се изследват и анализират при децата и подрастващите, но могат да се наблюдават и при напречно-срезови проучвания във възрастната популация.

След 1980г. се наблюдава изразена тенденция към стръмно повишаване на честотата на затлъстяването и на наднорменото тегло (4). По данни на Световната Здравна Организация (СЗО) броят на затлъстелите лица в САЩ, Източна Европа, Великобритания, Близкия Изток, Тихоокеанския регион и Китай през този период е нараснал тройно (16). Сумарната честота на наднормено тегло сред възрастното население на САЩ например за 2000 година е 64,3%, на затлъстяване 30,5%, а на морбидно затлъстяване (ИТМ над 40 kg/m^2) – 4,7% (4). Тенденцията е недвусмислена и засяга практически всички щати.(8) Ma et al. (7). съобщават за увеличение на честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред възрастното население в Китай за периода 1992-2002 г. с 43,7% до 66,7% (5).

Целта на настоящото проучване беше да се изследват антропометричните показатели ръст, телесна маса, обиколка на талията в неподбрана група възрастни лица и да се потърсят връзки с пол, възраст и други фактори.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Бяха изследвани 2406 лица на средна възраст 47,71 ± 14,50 години (20-94), включени в скринингово проучване за заболявания на щитовидната жлеза и захарен диабет в два големи града в страната (София, Пловдив) с предимно градско население и 4 по-малки града с околните населени места със смесено градско и селско население (Кърджали и област, Велико Търново, Троян с околните села, Сандански с Петрич и прилежащите села). От тях 1348 (56%) бяха жени на средна възраст 48,68±14,40 г (20-94), а 1058 (44%) – мъже, на средна възраст 46,48±14,54 години (20-91), $p<0,001$. Разпределението на обхванатите лица по възрастова група и по пол е представено в таблица 1.

Бяха измерени ръст (с фиксиран ръстомер) и телесна маса (с аналогова везна). Беше изчислен индекс на телесна маса (ИТМ) по стандартна формула – телесна маса (кг) разделена на квадрата на ръста (м). ИТМ се представи в $кг/м^2$. На всички участници ес измери обиколка на талията с гъвкав полимерен сантиметър. За оценка на измерената обиколка се използваха критериите на Международната диабетна фондация (IDF) (17). За повишени стойности, косвен критерий за абдоминално затлъстяване, се прие обиколка на талията ≥80 см за жените и ≥94 см за мъжете.

РЕЗУЛТАТИ

Данните от измерените ръст, телесна маса, обиколка на талия и изчисления индекс на телесна маса (ИТМ) в общата скринирана група са представени в таблица 2. Ръстът и телесната маса бяха значимо по-високи при мъжете, отколкото при жените (t-тест за независими извадки, и двете $p<0,001$). Статистически значимо по-висок беше и средният ИТМ при мъжете ($p<0,001$).

Таблица 1. Възрастово и полово разпределение на изследваните лица.
Table 1. Age and gender distribution of the studied group.

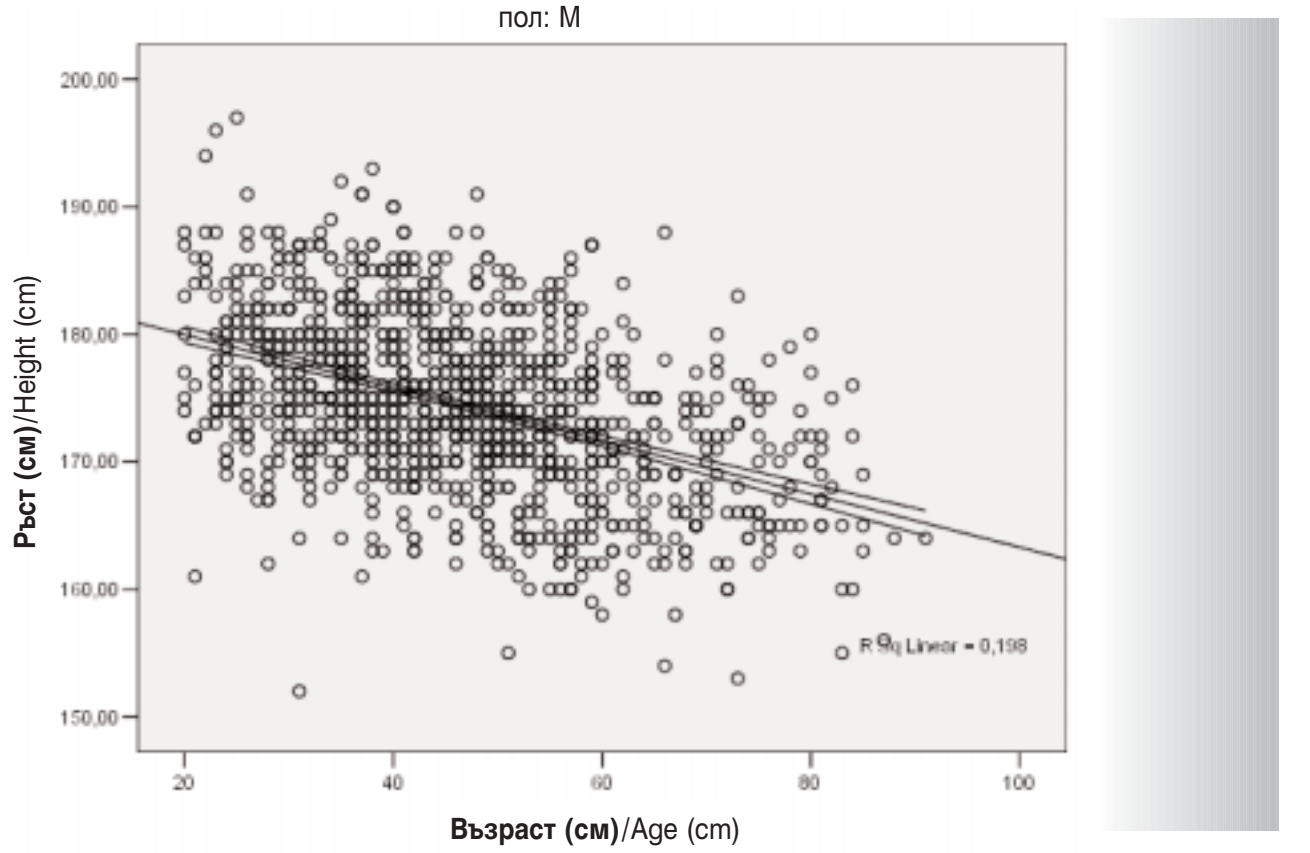
Възрастова група/Age group		**Пол**/Gender		
		Жени/Female	**Мъже**/Male	**Общо**/Total
20-44	**Брой**/Number	561	508	1069
	%	41,62	48,02	44,43
45-59	**Брой**/Number	482	368	850
	%	35,76	34,78	35,33
≥ 60	**Брой**/Number	305	182	487
	%	22,63	17,20	20,24
Общо/Total	**Брой**/Number	1348	1058	2406
	%	56,03	43,97	100,00

Таблица 2. Средни стойности на ръст, телесна маса, ИТМ и обиколка на талията в цялата изследвана кохорта и в двата пола.
Table 2. Mean height, body weight, BMI and waist circumference in the whole studied group and in the two genders.

Пол/ Gender	**Показател**/ Parameter	**Брой** (N)	**Минимум**/ Minimum	**Максимум**/ Maximum	**Средна стойност**/ Mean	**Стандартно отклонение**/ SD
Жени/ Females	**Ръст**/Height	1346	136,00	182,00	160,66	6,52
	Телесна маса /Body weight	1346	32,00	140,00	67,78	14,16
	ИТМ/BMI	1346	14,41	54,01	26,30	5,4
	Обиколка на талия/ Waist circumference	1342	53,00	143,00	84,44	13,01
Мъже/ Males	**Ръст**/Height	1057	152,00	197,00	174,45	6,81
	Телесна маса/ Body weight	1055	45,00	148,00	84,48	14,53
	ИТМ/BMI	1056	16,23	43,24	27,75	4,32
	Обиколка на талия/ Waist circumference	1049	51,00	158,00	97,50	11,42
Общо/ Total	**Ръст**/Height	2403	136,00	197,00	166,73	9,54
	Телесна маса /Body weight	2401	32,00	148,00	75,12	16,55
	ИТМ/BMI	2402	14,41	54,01	26,94	5,05
	Обиколка на талия/ Waist circumference	2391	51,00	158,00	90,17	13,93

И при двата пола се установи значимо намаляване на телесния ръст с възрастта (непараметричен тест на Spearman, rho=-0,373, p<0,001 и rho=-0,434, p<0,001 съответно за жени и мъже), което отговаря на позитивна корелация с годината на раждане (Фигура 1).

възрастови групи се установиха сходни криви при мъжете и при жените с пик в средната възраст – групата 45-59 г (Фигура 3). При жените средната телесна маса в групата 45-59 г беше статистически значимо по-висока с сравнение с групата 20-44 г (p<0,001). При мъжете между тези групи



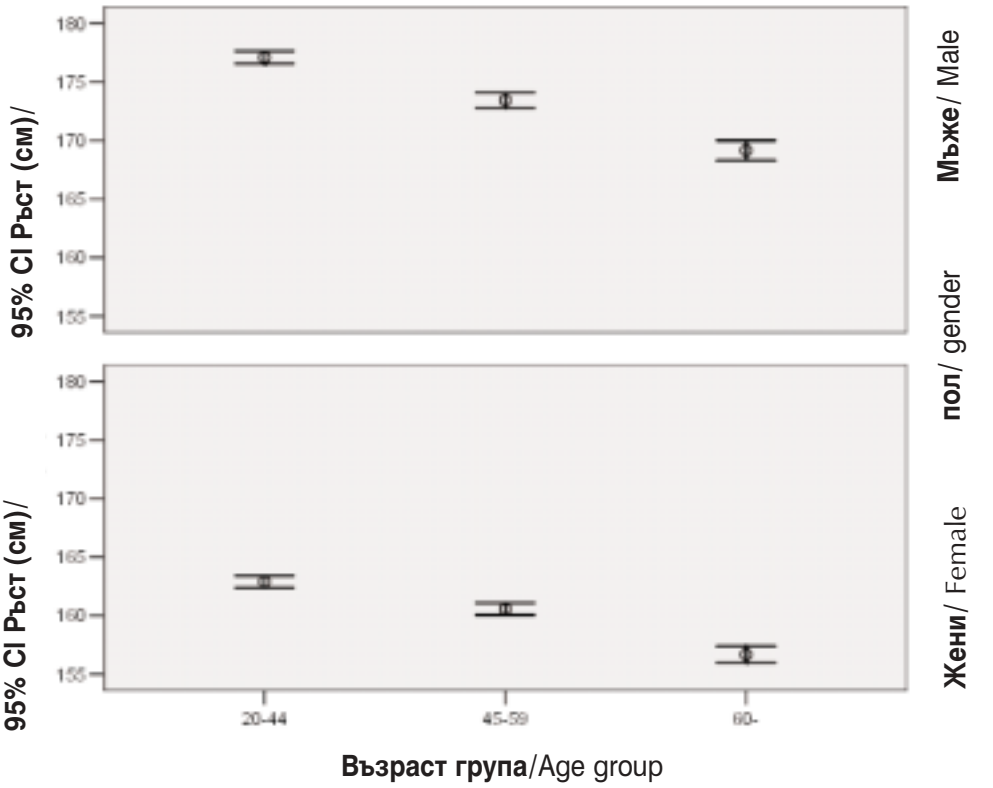
Фигура 1. Зависимост на ръста от възрастта на изследваните лица. Дадени са данните за жени (А) и за мъже (Б).
Figure 1. Correlation of the height and age of the studied subjects. Females (A), Males (B).

Разглеждането по възрастови групи показа значими разлики в средния измерен ръст между всички двойки от трите възрастови групи и при двата пола (всички p<0,001).

Телесната маса показа нарастване с възрастта при жените, но не и при мъжете (непараметричен тест на Spearman, rho=0,255, p<0,001 и rho=-0,027, p=0,383 съответно за жени и мъже).

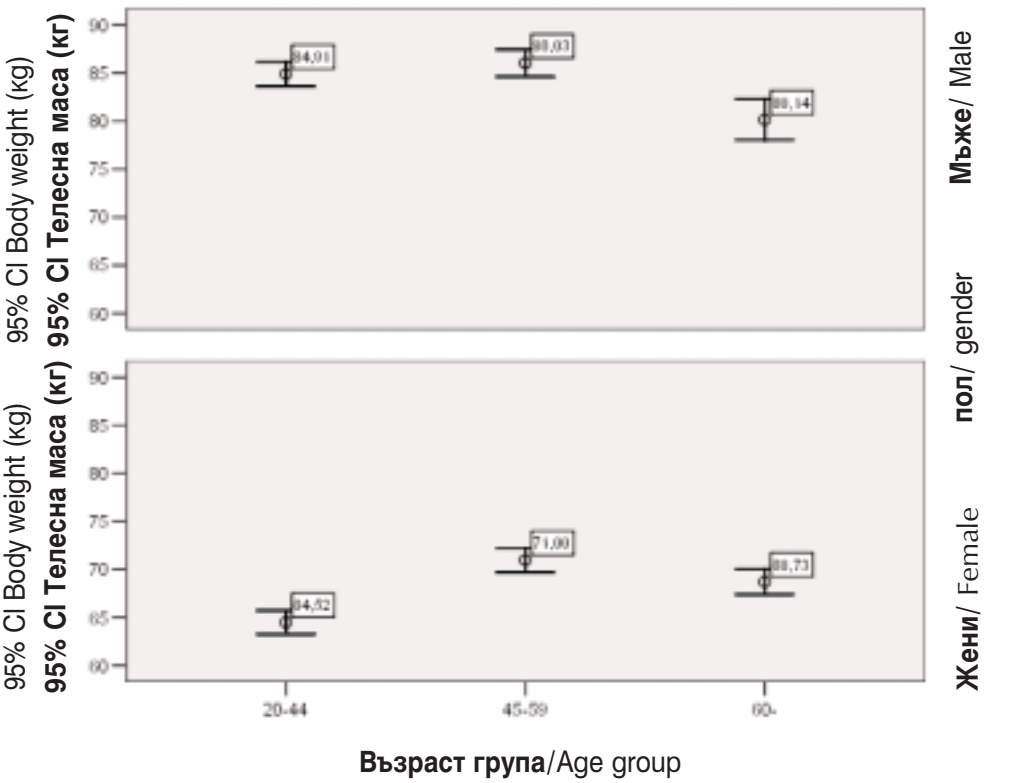
При разделянето на изследваните лица по

нямаше значима разлика (p=0,255). И при двата пола разликата между средната телесна маса в младата и в най-възрастната група беше статистически значима (двете p<0,001), но посоката беше различна. При жените в групата на 60 и повече годишните телесната маса не показа значима разлика по отношение на телесната маса в средната възраст. Мъжете в тази група обаче бяха с най-ниска средна телесна маса.



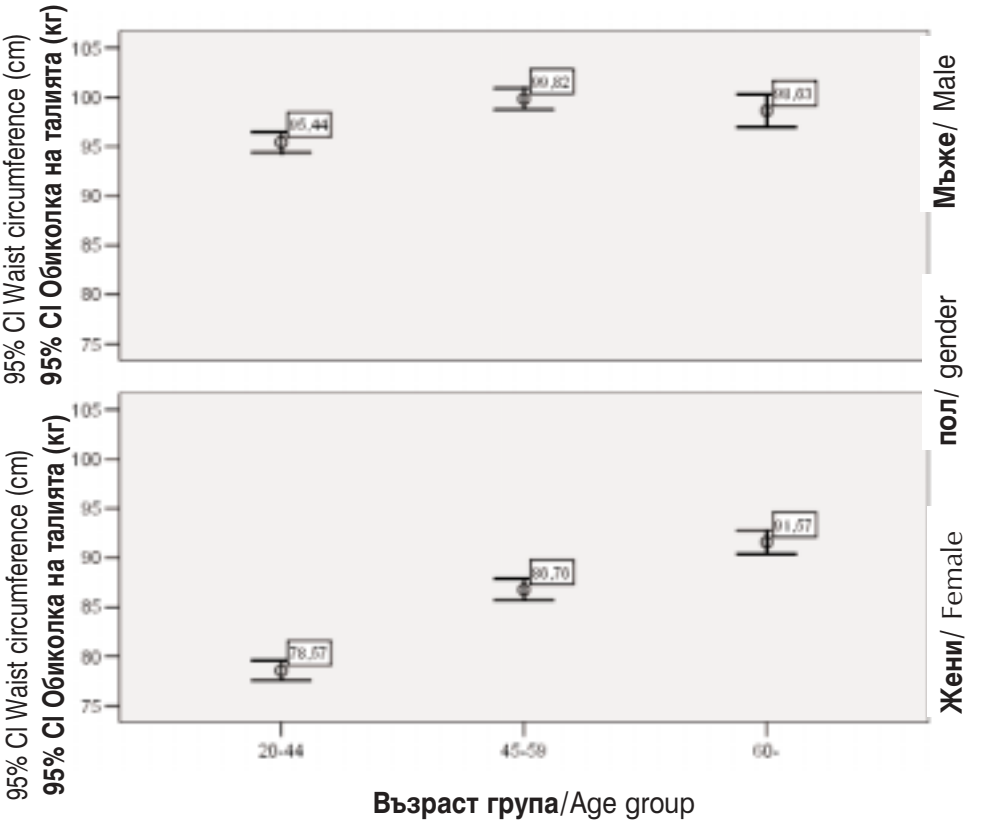
Фигура 2. Среден ръст в трите възрастови групи при мъже и при жени. Разликите са статистически значими между всички възрастови групи и при двата пола (всички p<0,001).

Figure 2. Mean height in the three age groups in men and women. The differences were significant among all age groups in both genders.



Фигура 3. Индекс на телесна маса в трите възрастови групи при двата пола.

Figure 3. Body mass index in the three age groups in both genders.



Фигура 4. Средна обиколка на талията в трите възрастови групи при мъже и при жени. Разликите бяха статистически значими между всички двойки групи при жените (p<0.001). При мъжете статистически значима беше разликата между групата 20-44 години и останалите две групи (спрямо групата 45-59 p<0,001 и спрямо групата ≥60, p=0,002).

Figure 4. Mean waist circumference in the three age groups in men and women. The differences were statistically significant between all group pairs in women (all p<0.001). The differences were significant in the males between the 20-44 year olds and the remaining two groups (with the group 45-59 ears, p<0,001 and with the group ≥60, p=0,002).

Ако възрастта се разгледа като континуум, и при двата пола се наблюдава положителна корелация на ИТМ с възрастта, по-изразена при жените (непараметричен тест на Spearman, rho=0,404, p<0,001 и rho=-0,172, p<0,001 съответно за жени и мъже).

Обиколка на талията

Изследването на обиколката на талията показа статистически значимо нарастване с възрастта и при двата пола (непараметричен тест на Spearman, rho=0,490, p<0,001 и rho=0,217, p<0,001 съответно за жени и мъже).

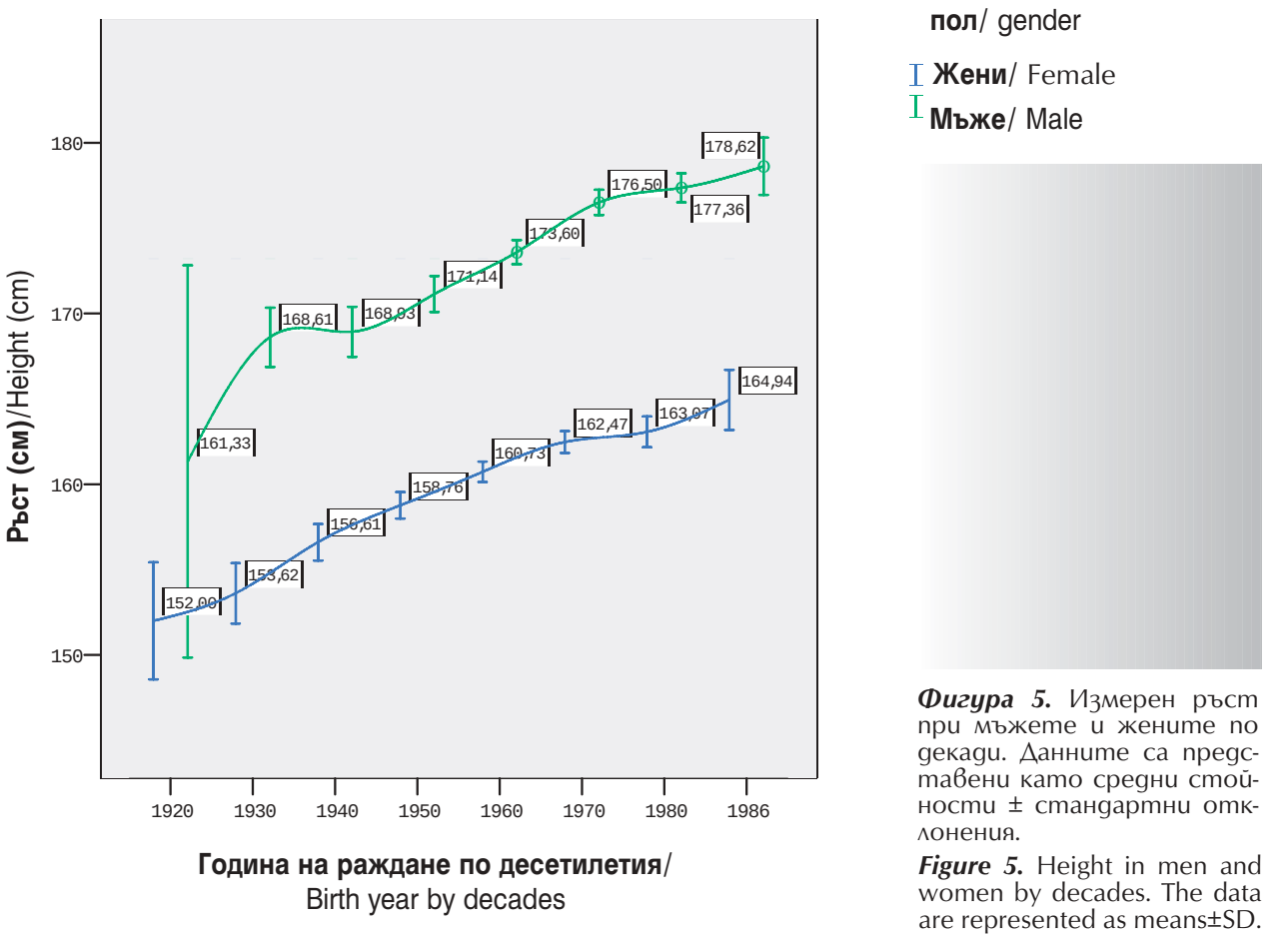
Обиколката на талията в трите възрастови групи показа нарастване в по-високите групи. Докато при жените то беше прогресивно – най-ниска средна обиколка се установи в най-младата група и най-висока при най-възрастните (всички p<0,001), при мъжете най-голяма обиколка наблюдавахме в средната възраст (между групата 20-44 години и групата 45-59 – p<0,001 а между групата 20-44 години и групата ≥60 – p=0,002) (фигура 4).

Както може да се очаква, обиколката на талията и при двата пола корелираше силно с ИТМ (непараметричен тест на Spearman, rho=0,872, p<0,001 за жените и rho=0,876, p<0,001 съответно за мъжете).

При 1479 (61,5%) от изследваните 2408 лица беше установена увеличена обиколка на талията (IDF) – при 811 (60,2%) от жените (n=1348) и при 668 (63,1%) от мъжете (n=1058). Разликите в честотите между половете не са значими (хи квадрат p=0,137).

Менструален статус при жените

При разделянето на жените според менопаузалния статус негативната зависимост на ръста от възрастта се запази и при менструиращите, и при тези след менопауза (Spearman rho=-0,-173, p<0,001 и rho=-0,339, p<0,001 съответно за премено-



Фигура 5. Измерен ръст при мъжете и жените по декади. Данните са представени като средни стойности ± стандартни отклонения.

Figure 5. Height in men and women by decades. The data are represented as means±SD.

паузални и постменопаузални жени). Зависимостта на телесната маса от възрастта обаче се запази само при пременопаузалната група (непараметричен тест на Spearman, rho=-0,303, p<0,001), а при постменопаузалната група беше негативна, макар и слаба (непараметричен тест на Spearman, rho=-0,-094, p=0,018). ИТМ показа положителна зависимост от възрастта само в пременопаузалната група (непараметричен тест на Spearman, rho=-0,373, p<0,001), но не и в постменопаузалната (непараметричен тест на Spearman, rho=-0,045, p=0,260).

Разделянето според менструалния статус не промени зависимостта между ОТ и възраст сред жените (непараметричен тест на Spearman, rho=0,375, p<0,001 и rho=0,220, p<0,001 съответно за пременопаузални и постменопаузални жени).

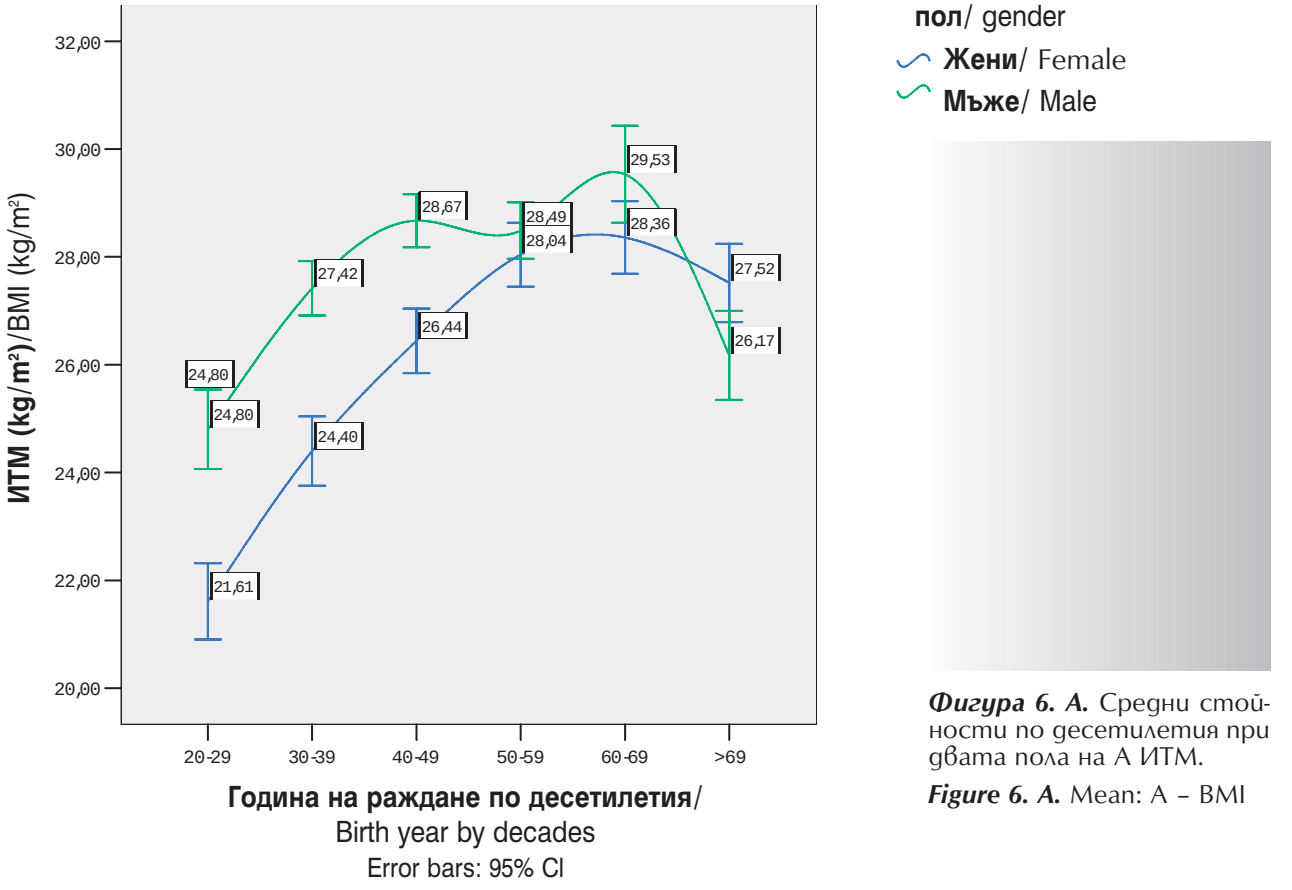
Абдоминално затлъстяване беше налице при 506 (79,6%) от жените с приключил менструален цикъл (n=636) и при 305 (42,6%) от тези със запазен (n=712). Разликите са значими (хи квадрат p<0,001). Отношението на шансовете за абдоминално затлъстяване при постменопаузални в сравнение с пременопаузални жени беше 5,194 (95% ИД 4,072-6,624). След разделяве според менструалния статус, разликата в честотата на абдоминалното затлъстяване между всяка от женските групи и групата на мъжете беше значима (и двете p<0.001).

ОБСЪЖДАНЕ

И при двата пола ние наблюдавахме изразена обратна зависимост на ръста от възрастта. Едно възможно обяснение се намира в дегенеративните промени в скелета с напредване на възраста. Обичайно е след 50-годишна възраст да се установи

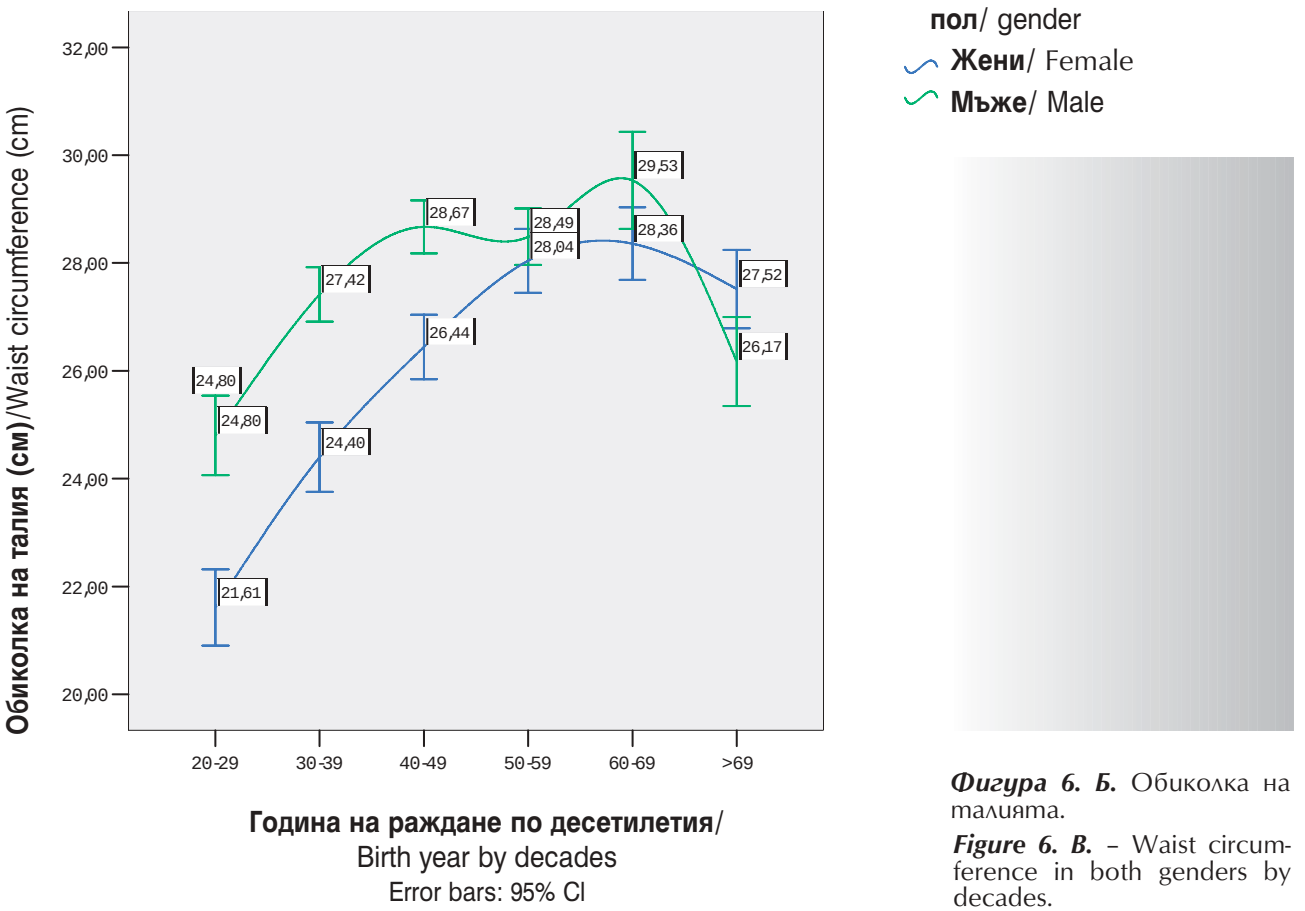
намаление на ръста на индивида с 1-3 см. При жените и по-възрастните мъже допълнително се наслагва снижението свързано с различни по степен и брой прешлени фрактури, най-често безсимптомни и недиагностицирани. Този феномен може да обясни частично разликата в телесния ръст между двете по-млади и най-възрастната група. Ние обаче установяваме достоверна разлика между всички възрастови групи и ясна зависимост на ръста от възрастта, което вероятно отразява по-скоро секуларни тенденции, отколкото индивидуални възрастови промени (9). Сходна зависимост се установява при едно по-раннно ретроспективно изследване на български жени над 20- годишна възраст (2). В настоящото проучване обаче наблюдаваме този феномен и при двата пола, като дори при мъжете корелацията е по-силно изразена.

В проучване на две групи млади жени в южна Италия, Sanna E и сътр. Описват намаляване на секуларните тенденции в сравнение с по-ранни проучвания. (11) В тяхната извадка се установява зависимост на ръста от социално-икономическия статус. При разглеждане на нашата извадка по декади, ние наблюдавахме сходна липса на значима разлика в средния ръст при най-младите – 20-29 г и 30-39 г (родени 1967-86 г) (Фигура 5). Най-значим спад в средния ръст се набюдава между групите 50-59 и 60-69 г (родени 1940-57). Hasel B и сътр. установяват сред американска популация повишаване на средния ръст от 162 за жените родени в периода 1910-19 г на 165 см за родените 1960-69 г (6). Интересно е, че изходните цифри са по-високи от наблюдаваните от нас, докато крайните се доближават. За същия период ние установяваме нарастване на ръста с 9 см. По този начин промяната на средния ръст в нашата популация



Фигура 6. А. Средни стойности по десетилетия при двата пола на А ИТМ.

Figure 6. A. Mean: A – BMI



Фигура 6. Б. Обиколка на талията.

Figure 6. B. – Waist circumference in both genders by decades.

се оказва по-голяма. Тези разлики вероятно са резултат от една страна на генетични особености на изследваните групи, но и в разлики в храненето (3,14,18). Може да се подозира и роля на различна динамика на социалноикономическите процеси обуславящи здравното и битово състояние на населението (15). Разбира се, предвид настоящата възраст на родените в периода 1910-1920, вероятно ние измерваме ръст, допълнително снижен в резултат на дегенеративни скелетни промени. Тенденцията към повишаване на крайния ръст през последните десетилетия се описва и от други автори и при двата пола (10) За 35-годишен период Seubusman S и сътр. наблюдават увеличение на средния ръст при изследваните от тях мъже с 5 см (12).

Обемът на проучването ни позволи да направим оценка и на обезния статус на изследваната група. За целта използвахме два инструмента – индекса на телесна маса (ИТМ) като общ и неспецифичен показател, и обиколката на талията като марказа абдоминално затлъстяване. През последните години се доказа, че сърдечно-съдовият риск се определя основно от висцералното мастно натрупване (13). Съответно обиколката на талията е съществен елемент от сърдечно-съдовия риск и заляга в критериите за дефиниране на метаболитен синдром (IDF). Индексът на телесна маса от своя страна при много здрави индивиди не отразява количеството на мастната тъкан, нито разпределението и в тялото и не е надежден критерий за сърдечно-съдовия риск (1). Ние установихме тревожно висок процент на абдоминално затлъстяване и при двата пола. Интересна разлика наблюдавахме във възрастово-

то разпределение. При жените средната обиколка на талията и честотата на случаите с увеличена обиколка нарастваха с възрастта. При мъжете най-голяма беше обиколката в средната възраст, а пикът на честотата на абдоминалното затлъстяване също беше отместен към средната възраст. За по-прецизна оценка разгледахме зависимостта по декади, и тя се потвърди (Фигури 6а и 6б). Възможно обяснение на тази находка може да се намери в относителната „андрогенизация" при жените в постменопаузалния период. Интересно е, че при постменопаузалните жени ИТМ показа сходна зависимост от възрастта, докато при мъжете такава нямаше. При тях кривата наподобяваше тази при постменопаузалните жени.

В заключение:

1. Наблюдавахме изразена зависимост на ръста от възрастта (годината на раждане) при двата пола, най-вероятно отразяваща секуларни тенденции. По-прецизни заключения могат да се получат посредством лонгитудинално проследяване, но такова проучване би било свързано със значителни технически и методологични трудности.

2. Абдоминално затлъстяване се установява при висок процент от изследваните от нас лица, като при жените важен фактор за това е меновпаузата, Тези данни трябва да изострят вниманието към проблема. Подходяща мащабна интервенция с помощта на широк кръг от здравни специалисти би могла да допринесе за положителна промяна и дългосрочен ефект върху сърдечносъдовия риск, болестност и смъртност.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменова П. Показатели на инсулиновата чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет, *Ендокринология, 10,* 2005, 3, 154-162

2. Шинков А. Тенденции в телесното тегло сред българските жени – накъде отиваме? *Ендокринология, 11,* 2006, 4:204-212

3. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics 111,* 2003; 844–50

4. Bray G.A. Physiology and consequences of obesity. Dec 2000. *Medscape CME activity.*

5. Deurenberg-Yap M, G Schmidt, WA van Staveren and P Deurenberg,The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes.* 24, 2000 1011-1017

6. Hazel B. Nichols, A Trentham-Dietz, J M. Hampton, L Titus-Ernstoff, K M. Egan, WC. Willett, and PA. Newcomb. From Menarche to Menopause: Trends among US Women Born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol,* 164, 2006, 1003-1011

7. Ma GS ; Li YP ; Wu YF et al. The prevalence of body overweight and obesity and its changes among Chinese people during 1992 to 2002. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 39, 2005, 5, 311-5

8. Mokdad A, M Serdula, W Dietz, B Bowman, J Marks; J Koplan. The Spread of the Obesity Epidemic in the United States, 1991-1998, *JAMA.* 28, 1999, 1519-1522.

9. Okasha M, McCarron P, McEwen J, et al. Age at menarche: secular trends and association with adult anthropometric measures. *Ann Hum Biol* 28, 2001, 68–78

10. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K.References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Ann Hum Biol. 7*, 2009, 1-15.

11. Sanna E, Danubio ME. Are changes in body dimensions of adult females from Italy (Sardinia and Latium) related to secular trend? Homo. 60, 2009, 5:451-60

12. Seubsman SA, Sleigh AC. Change in mean height of Thai military recruits from 1972 through 2006. *J Epidemiol. 4,* 2009, 19, 196-201

13. Shirai K, Obesity as the Core of the Metabolic Syndrome and the Management of Coronary Heart Disease, *Curr Med Res Opin,* 20, 2004, 3, 295-304.

14. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 39, 1981, 43–55.

15. Webb, EA ; Kuh D; Pajak A; Kubinova R; Malyutina S; Bobak M. Estimation of secular trends in adult height, and childhood socioeconomic circumstances in three Eastern European populations. *Economics and human biology*. 6, 2008, 2, 228-236

16. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO technical report series, n 894, WHO,* Geneva, 2000.

17. WHO. Report of a WHO/IDF Consultation (2006). Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, Geneva.

18. Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. Genetic and environmental influences. *N Engl J Med 280*, 1969, 868–75.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Александър Шинков
Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: shinkovs@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Alexander Shinkov
Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: shinkovs@abv.bg

European Thyroid Association

25 май – Европейски тиреоиден ден

May 25th – European Thyroid Day

По решение на Европейската Тиреоидна Асоциация (ЕТА), 25 май е обявен за Международен Тиреоиден Ден.

Поставената цел е да се подчертае високата честота на тиреоидните заболявания и свързаните с тях множество проблеми, както и да се съсредоточи общественото внимание върху необходимостта от образователни превантивни програми за противодействие на този социално-значим проблем. Трябва да се подчертае също значението на устойчиви изследвания с основна цел да бъде осигурено по-добро ниво на обслужване на болните в бъдеще.

Главен редактор проф. Лозанов,
член на Европейската Тиреоидна Асоциация

Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабет -определяне на серумните нива на матриксна металопротеиназа-9 (ММР-9)

Невена Чакърова[1], Цветалина Танкова[1], Георги Кирилов[1], Лилия Даковска[1], Аделина Цакова[2]

1Клиничен център по ендокринология, Медицински Унивирситет, София

2 Катедра по клинична лаборатория и имунология, Медицински Университет, София

Nontraditional Cardiovascular Risk Markers in Prediabetes – Evaluation of Serum Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)

Nevena Chakarova[1], Tsvetalina Tankova[1], Georgi Kirilov[1], Lilia Dakovska[1], Adelina Tsakova[2]

1Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia

2 Department of Clinical Laboratory and Immunology, Medical University, Sofia

Резюме

Състоянията на предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са свързани с повишен сърдечно-съдов риск.

Целта на настоящото проучване е да се изследва нивото на матриксна металопротеиназа-9 (ММР-9) при НГГ и НГТ като нетрадиционен маркер за сърдечно-съдов риск и да се сравни с нивата на изследвания маркер при нормален глюкозен толеранс (НормГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД), както и да се направи оценка на връзката между ММР-9 и показатели на гликемичния контрол (кръвна захар, HbA_{1c}), антропометрични показатели (ИТМ, площ на висцералната мастна тъкан) и някои класически фактори и маркери

Abstract

The states of prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), are associated with increased cardiovascular risk.

The aim of the present study is to assess matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in IFG and IGT as a nontraditional marker of cardiovascular risk and to compare the levels of the studied marker to those in normal glucose tolerance (NGT) and in newly-diagnosed type 2 diabetes (NDD) as well as to evaluate the relationship between MMP-9 and markers of glycaemic control (blood sugar, HbA_{1c}), anthropometric parameters (BMI, visceral fat area) and some classical cardiovascular risk factors and markers (hsCRP, serum lipids, blood pressure and metabolic syndrome presence).

за сърдечно-съдов риск (hsCRP, серумни липиди, артериална хипертония, наличие на метаболитен синдром).

В изследването участват 249 лица, разпределени в четири, съответстващи си по пол, възраст и ИТМ, групи – 63 лица с НормГТ, 62 лица с НГГ, 62 лица с НГТ и 62 лица с НЗД. Глюкозният толеранс е определен посредством орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) с изследване на венозна плазмена глюкоза на 0 мин. и 120 мин. по хексокиназен метод. На гладно са изследвани hsCRP – турбидиметрично, липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) по ензимно-колориметричен метод, ММР-9 имуноензимно и HbA1c по имунотурбидиметричен метод. LDL–холестеролът е изчислен по формулата на Friedwald. ИТМ и площта на висцералната мастна тъкан са определени с професионален анализатор на телесен състав. Артериалното налягане е измерено двукратно в седнало положение. Метаболитният синдром е дефиниран според критериите на IDF от 2005г. Статистическата обработка на данните е извършена с SPSS версия 16.0.

Не се установиха статистически значими разлики в нивото на ММР-9 между отделните групи с различен въглехидратен толеранс. Липсва корелация между нивото на ММР-9 и показателите на гликемичен контрол, систолното и диастолното артериално налягане, наличието на хипертония и метаболитен синдром. От показателите на липидния профил единствено между ММР-9 и HDL-холестерол се установи негативна корелация. (r=-0,24, p<0,05) Установи се значима позитивна корелация между ММР-9 и hsCRP (r=0,482, p=0,04), както и между ММР-9 и ИТМ (r=0,391, p=0,01) и площта на висцералната мастна тъкан (r=0,346, p=0,02). Метаболитен синдром се установи при 85,5% лицата в групата с НГТ и при 74,2% от лицата в групата с НГГ като липсва значима разлика в нивото на ММР-9 между подгрупите с и без метаболитен синдром.

249 subjects, distributed into four age-, sex- and BMI-matched groups, were enrolled in the study – 63 subjects with NGT, 62 subjects with IFG, 62 subjects with IGT and 62 subjects with NDD. Glucose tolerance was studied during oral glucose tolerance test (OGTT) with evaluation of venous plasma glucose at 0 min and 120 min by a hexokinase method. hsCRP, lipid profile, MMP-9 and HbA_{1c} were estimated at fasting state. hsCRP was measured turbidimetrically. Lipid profile (total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides) was assessed by an enzymatic colorimetric method. LDL–cholesterol was calculated using Friedwald's formula. MMP-9 was measured immuno-enzymatically and HbA_{1c} – immuno-turbidimetrically. BMI and visceral fat area were estimated by a professional body composition analyzer. Blood pressure was measured twice in sitting position. 2005 IDF definition for the metabolic syndrome was used. Statistical analysis was performed with SPSS 16. No significant difference in MMP-9 level was found between the four groups with different glucose tolerance. No correlation was determined between MMP-9 and the parameters of glycaemic control, systolic and diastolic blood pressure and the presence of hypertension and metabolic syndrome. Concerning lipid profile parameters MMP-9 was negatively correlated with HDL-cholesterol (r=-0,24, p<0,05) only. A significant positive correlation was found between MMP-9 and hsCRP (r=0,482, p=0,04) as well as between MMP-9 and BMI (r=0,391, p=0,01) and visceral fat area (r=0,346, p=0,02). Metabolic syndrome was present in 85,5% of the subjects with IGT and in 74,2% of those with IFG without significant difference in the MMP-9 level between the subgroups with and without the metabolic syndrome.

MMP-9 evaluation in prediabetes and in NDD does not reflect increased cardiovascular risk. In prediabetes and in NDD serum MMP-9 correlates mainly with antropometric and inflammatory markers and shows weak correlation with parameters of metabolic control. Probably MMP-9 activity in these states is related to inflammatory changes rather than to metabolic ones.

Изследването на серумната ММР-9 при състояния на предиабет и НЗД не отразява повишен сърдечно-съдов риск. При предиабет и НЗД серумната ММР-9 корелира основно с антропометрични и инфламаторни показатели и показва слаба корелация с показатели на метаболитния контрол. Активността на ММР-9 при тези състояния вероятно е свързана с промени от възпалителен, а не от метаболитен тип.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: матриксна металопротеиназа-9, сърдечо-съдов риск, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс

KEY WORDS: matrix metalloproteinase-9, cardiovascular risk, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance

Състоянията на предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са свързани с повишен сърдечно-съдов риск. (33,34) Освен отклоненията в нивата на гликемията, предиабет често се съчетава и с класическите фактори и маркери на сърдечно-съдов риск като артериална хипертония, дислипидемия, наднормено тегло или затлъстяване, повишени нива на hsCRP. (29,33,34) При предиабет са установени повишени стойности и на редица нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск – показатели за оксилителен стрес, възпаление, ендотелна дисфункция и повишена коагулация. (29,33,35) Матриксната металопротеиназа-9 (ММР-9) е нетрадиционен маркер за сърдечно-съдов риск. ММР-9 принадлежи към семейството на матриксните металопротеинази, което включва над 30 цинк-зависими ендопротеази, участващи в разграждането и ремоделирането на междуклетъчния матрикс.(19,20,28) Физиологичната роля на матриксните металопротеинази е свързана с процесите на морфогенеза, клетъчна миграция и ангиогенеза по време на ембрионалното развитие, както и с естественото тъканно ремоделиране и заздравяването на раневи повърхности във възрастния организъм. (20,28) При физиологични условия, тъканната активност на матриксните металопротеинази е ниска. Нарушеният баланс в системата на матриксните металопротеинази и техните ендогенни тъканни инхибитори заема важно място в патофизиологичните механизми при редица патологични процеси и заболявания като туморен растеж, инвазия и метастазиране, ревматологични и автоимунни заболявания, белодробен емфизем, левокамерно ремоделиране, атеросклероза и др.(20,28) До момента най-проучени по отношение на връзката си със сърдечно-съдовите заболявания са ММР-2, ММР-3, ММР-9, ММР-10 и тъканните инхибитори на маталопротеиназите TIMP-1 и TIMP-2. Основен субстрат на ММР-9 или желатиназа В е колагенът на базалните мембрани. ММР-9 се секретира от множество клетъчни типове, участващи в развитието на съдовите лезии при атеросклероза – ендотелни клетки, перицити, фибробласти, съдови гладкомускулни клетки, макрофаги. (19) Има данни, че повишената активност на ензима е свързана с всички етапи на развитие на атеросклеротичната плака – от най-ранни-

те стадии на клетъчна миграция и пролиферация до дестабилизирането на плаката и нейната руптура. (28)

Целта на настоящото проучване е да се определят нивата на матриксна металопротеиназа- 9 при състояния на предиабет и да се съпоставят с тези при нормален глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет, както и да се направи оценка на връзката между ММР-9 и показатели на гликемичния контрол (кръвна захар, HbA_{1c}), антропометрични показатели (ИТМ, площ на висцералната мастна тъкан) и някои класически фактори и маркери за сърдечно-съдов риск (hsCRP, серумни липиди, артериално налягане, наличие на метаболитен синдром).

Материал и методи

В изследването участват 249 лица (122 жени и 127 мъже), на средна възраст 49,2±12,5 години, със среден индекс на телесна маса (ИТМ) 30,4±5,7кг/м^2. При всички участници е оценен глюкозният толеранс посредством стандартен орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75г глюкоза и изследване на венозна плазмена глюкоза на 0 мин. и 120 мин. по хексокиназен метод (Roche Diagnostics). Категориите на въглехидратен толеранс са определени съгласно критериите на СЗО от 2006г. Според въглехидратния толеранс участниците са разпределени в четири, съответстващи си по възраст и ИТМ групи – 63 лица с нормален глюкозен толеранс (НормГТ) (32 мъже и 30 жени, средна възраст 49,6±14,2 години, среден ИТМ 30,0±5,0 кг/м^2), 62 лица с нарушена гликемия на гладно (НГГ) (32 мъже и 30 жени, средна възраст 49,4±11,1 години, среден ИТМ 30,6±5,8 кг/м^2), 62 лица с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) (31мъже и 31 жени, средна възраст 49,0±13,8 години, среден ИТМ 30,6±6,7 кг/м^2) и 62 лица с новооткрит захарен диабет (НЗД) (32 мъже и 30 жени, средна възраст 48,7±10,6 години, среден ИТМ 30,4±5,3 кг/м^2). Основните характеристики на участниците от четирите групи са представени в Таблица 1. При всички участници на гладно са изследвани hsCRP, липиден профил, ММР-9 и HbA_{1c}. hsCRP е измерен по турбидиметричен метод. Общият холестерол, HDL-холестеролът и триглицеридите са изследвани ензимно-колориметрично (Roche Diagnostics), а LDL–холестеролът е изчислен по формулата на Friedwald. HbA_{1c} е измерен имунотурбидиметрично. Серумното ниво на ММР-9 е изследвано имуноензимно (ELISA, CalBiochem) в замразен серум, съхраняван при температура -60С, като е използвано разреждане 1:40. Индексът на телесна маса и площта на висцералната мастна тъкан са определени с професионален анализатор на телесен състав InBody 720. Площта на висцералната мастна маса е изчислена на базата на осемточков мултичестотен биоимпедансен анализ. Артериалното налягане е измерено двукратно в седнало положение с ръчен сфингоманометър с интервал от 5 минути между отделните измервания. Наличие на артериална хипертония е прието при стойности ≥140mmHg за систолното и ≥90mmHg за диастолното налягане или при анамнеза за провеждана антихипертензивна терапия. За определяне наличието на метаболитен синдром е използвана дефиницията на Международната Диабетна Федерация от 2005г. Статистическата обработка на данните е извършена с SPSS версия 16.0.

Резултати

Не се установиха статистически значими разлики в нивото на ММР-9 между отделните групи с различен въглехидратен толеранс, като средните стойности на ММР-9 при четирите групи са представени на Таблица 2.

Липсва значима корелация между ММР-9 и показателите на гликемичен контрол – кръвна захар на 0 мин. и 120 мин. в хода на ОГТТ и HbA_{1c}. Не се установи значима корелация и между ММР-9 и систолното и диастолното артериално налягане, наличието на хипертония и метаболитен синдром.

Таблица 1. Брой, разпределение по пол, средна възраст и среден индекс на телесна маса (ИТМ) на участниците в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД).

Table 1. Number, gender distribution, mean age and mean body mass index (BMI) in the groups with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed type 2 diabetes (NDD).

	брой Number	**мъже** Males	**жени** Females	**възраст** Age	**ИТМ** BMI
НормГТ NGT	63	32	31	49,6±14,2	30,0±5,0
НГГ IFG	62	32	30	49,4±11,1	30,6±5,8
НГТ IGT	62	31	31	49,0±13,8	30,6±6,7
НЗД NDD	62	32	30	48,7±10,6	30,4±5,3

Таблица 2. Средни стойности на ММР-9 в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД).
Table 2. Mean values of MMP-9 in the groups with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and newly-diagnosed type 2 diabetes (NDD).

	НормГТ NGT	**НГГ** IFG	**НГТ** IGT	**НЗД** NDD
MPP-9 ng/ml	328,6±211,0	349,2±185,0	334,9±192,2	343,4±198,3

От показателите на липидния профил единствено между ММР-9 и HDL-холестерол се установи сигнификантна негативна корелация (r =-0,24, p<0,05). Останалите липидни показатели – общ холестерол, LDL–холестерол, и триглицериди, не показаха корелация с ММР-9.

Установи се значима позитивна корелация между нивото на ММР-9 и hsCRP (r=0,482, p=0,04), както и между ММР-9 и ИТМ (r=0,391, p=0,01) и площта на висцералната мастна тъкан (r=0,346, p=0,02).

Метаболитен синдром се установи при 53 лица (85,5%) от групата с НГТ и при 46 лица (74,2%) от групата с НГГ. И в двете групи с предиабет липсва значима разлика в нивото на ММР-9 между лицата с и без метаболитен синдром.

Направи се допълнителен анализ на нивото на ММР-9 според ИТМ и според наличието на артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс. Анализът на ММР-9 според ИТМ установи значимо по-високи стойности на маркера при

лицата със затлъстяване (ИТМ≥30 кг/м^2) в сравнение с лицата с нормално телесно тегло (ИТМ≥18,5 и <25кг/м^2) (p=0,04). Между лицата с нормално телесно тегло и тези с наднормено тегло (ИТМ≥25 и <30кг/м^2), както и между лицата с наднормено тегло и тези със затлъстяване, не се наблюдава значима разлика в нивото на ММР-9. Средните стойности на ММР-9 според ИТМ са представени в таблица 3. Анализът на ММР-9 според наличието на артериална хипертония (152 от участниците са с хипертония и 97 без хипертония) не установи значима разлика в нивото на маркера между двете групи.

честота при индивидите с предиабет. (10,12,16,17,31,32) В настоящото изследване се установи висока честота на метаболитен синдром при предиабет, но за разлика от публикуваните данни не се наблюдава значима разлика в нивото на ММР-9 между лицата с предиабет с и без метаболитен синдром, както и между лицата с и без артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс.

В групата с новооткрит захарен диабет също не се установиха значими разлики в серумната ММР-9 в сравнение с лицата с предиабет и нормален въглехидратен толеранс. В множество публикации, касае-

Таблица 3. Средни стойности на ММР-9 според индекса на телесна маса (ИТМ) – нормално тегло (ИТМ ≥18,5 и < 25кг/м^2), наднормено тегло (ИТМ ≥25 и < 30кг/м^2) и затлъстяване (ИТМ ≥30 кг/м^2)

Table 3. Mean values of MMP-9 according to body mass index (BMI) – normal weight (BMI ≥18,5 and < 25 kg/m^2), overweight (BMI ≥25 and < 30 kg/m^2) and obesity (BMI ≥30 kg/m^2).

	нормално тегло Normal weight	**наднормено тегло** Overweight	**затлъстяване** Obesity
брой Number	41	97	111
ИТМ кг/м^2 BMI kg/m^2	23,34±1,86	27,88±1,27	35,22±4,97
MPP-9 ng/ml	275,8±149,6	316,4±174,5	341,1±183,8 *

*p=0,04 спрямо нормално тегло
*p=0,04 versus normal weight

Обсъждане

Изследването на серумната ММР-9 при предиабет не установи значима разлика в нивото на маркера в сравнение с това при нормален въглехидратен толеранс. В литературата липсват публикувани изследвания за активността на ММР-9 при предиабет. Има съобщения за значимо повисоки стойности на маркера при лица с хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром, които се срещат в значителна

щи изследвания на ММР-9 при захарен диабет, се съобщава за значимо по-високи стойности на маркера, особено при пациенти с вече настъпили усложнения от макроваскуларен тип – ИБС и периферна съдова болест. (8,9,30,36) При анализа на получените в настоящото изследване резултати за стойностите на ММР-9 при захарен диабет следва да се има предвид, че те се отнасят за пациенти с новооткрито заболяване. Вероятно при новооткрит захарен диабет, както и при състояния на предиабет, в повечето случаи все още липсват авансирали атеросклеротични проме-

ни в съдовата стена и поради това серумните нива на ММР-9 също не са значимо повишени спрямо тези при лица с нормален глюкозен толеранс. От друга страна, следва да се отбележи, че липсата на повишение на маркера в системната циркулация, не изключва възможността за повишена експресия и активност на ММР-9 локално в съдовата стена.(1) В настоящото проучване се установи значима позитивна корелация между ММР-9 и ИТМ и площта на висцералната мастна тъкан, както и значимо по-високо ниво на ММР-9 при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално телесно тегло, независимо от глюкозния толеранс на изследваните лица. Тези резултати са в подкрепа на повечето публикувани съобщения за повишени стойности на маркера при затлъстяване, както и за значимо понижение в нивото на ММР-9 след редукция на тегло при индивиди със затлъстяване.(5,11,16,21,23) Смята се, че системата на матриксни металопротеинази и техните тъканни инхибитори има значимо участие в диференциацията на преадипоцитите и в ремоделирането на междуклетъчния матрикс на мастната тъкан, които протичат при затлъстяване.(4,6,7) ММР-9 се посочва като един от ключовите ензими, участващи в този процес.(3) Повишеното ниво на ММР-9 при затлъстяване и позитивната корелация с ИТМ и висцералната мастна маса могат да се интерпретират и като израз на състоянието на субклинично възпаление при затлъстяване, особено от висцерален тип.

В проведеното изследване не се отчете корелация между ММР-9 и показателите на гликемичния контрол. От показателите на липидния профил единствено HDL-холестерола показа значима негативна корелация с ММР-9. Установената корелация е в подкрепа на резултатите, получени и от други изследователски колективи. В публикации е описана негативна корелация между ММР-9 и HDL-холестерола и позитивна корелация между ММР-9 и LDL-холестерола при пациенти с коронарна атеросклероза. (26) В проучването ASCOT също се съобщава за негативна корелация между ММР-9 и HDL-холестерола при пациенти с хипертония.(31) При захарен диабет има съобщения за корелация между ММР-2, TIMP-2 и особено между TIMP-1 и серумните липиди, както и съобщения за липса на корелация между серумните липиди и системата матриксни металопротеинази и техните инхибитори (14,22). Данните за наличие на корелация между ММР-9 и HbA_{1c} също са различни. Получените в настоящото изследване резултати показват, че вероятно при предиабет и новооткрит захарен диабет, при които в повечето случаи атеросклеротичният процес не е значимо авансирал, показателите на метаболитен контрол не оказват съществено влияние върху активността на ММР-9, респективно върху разграждането на междуклетъчния матрикс в съдовата стена.

От изследваните лабораторни показатели позитивна корелация се установи единствено между ММР-9 и hsCRP. В литературата съобщенията за връзката между ММР-9 и hsCRP са неоднозначни. В част от публикациите се посочва позитивна корелация между ММР-9 и hsCRP, между ММР-9 и други маркери на възпаление – левкоцитен брой, IL-6, IL-8, IL-18, както и между ММР-9 и цялостния сърдечно-съдов риск, оценен чрез Фрамингамския рисков индекс.(13,15,23,31,37) В други проучвания не се установява корелация между двата показателя.(2,21,27) hsCRP се приема за класически маркер за възпаление и сърдечно-съдов риск. ММР-9 също може да се разглежда като маркер с предимно възпалителен характер, тъй като един от основните клетъчните типове, секретиращ ММР-9 под влияние на медиатори на възпалението, са макрофагите. Освен това, съществуват данни за директно влияние на hsCRP върху продукцията на ММР-9 в мононуклеарни клетки по дозо-зависим начин.(25) Установената в настоящото изследване позитивната корелация между двата маркера вероятно отразява техният общ инф-

ламаторен характер и водещата роля на възпалението върху активността на ММР-9 при състояния на предиабет и новооткрит захарен диабет.

Изводи

Изследването на серумната ММР-9 при състояния на предиабет и новооткрит захарен диабет не отразява повишен сърдечно-съдов риск. При предиабет и новооткрит захарен диабет серумната ММР-9 корелира основно с антропометрични и инфламаторни показатели и показва слаба корелация с показатели на метаболитния контрол. При предиабет и новооткрит захарен диабет активността на ММР-9 вероятно е свързана по-скоро с промените от възпалителен, а не от метаболитен тип.

Настоящото изследване е финансирано от Медицински Университет – София, във връзка с одобрен научен проект по договор №12-Д/2008г

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Baugh, M.D., J. Gavrilovic, I.R.Davies et al. Monocyte matrix metalloproteinase production in Type 2 diabetes and controls – a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol,* 2003, 2:3.

2. Beaudeux, J.L., P. Giral, E. Bruckert et al. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis,* 169, 2003, 139-46.

3. Bourlier, V., A. Zakaroff-Girard, A. Miranville et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation,* 117, 2008, 806-15.

4. Bourlier, V., A. Zakaroff-Girard, S. De Barros et al. Protease Inhibitor Treatments Reveal Specific Involvement of Matrix Metalloproteinase-9 in Human Adipocyte Differentiation. *J Pharmacol Exp Ther,* 312, 2005, 1272-1279.

5. Catal?n, V., J. G?mez-Ambrosi, A. Rodr?guez et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *J Mol Med.,* 87, 2009, 87(8):803-13.

6. Chavey, C., B. Mari, M.N. Monthouel et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem.,* 278, 2003, 11888-96.

7. Croissandeau, G., M. Chretien, M. Mbikay. Involvement of matrix metalloproteinases in the adipose conversion of 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem J.,* 364, 2002, 739–746.

8. Derosa, G., A. D'Angelo, C. Tinelli et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab,* 33, 2007, 129-34.

9. Derosa, G., A. D'Angelo, F. Scalise et al. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. *Heart Vessels,* 22, 2007, 361-70.

10. Derosa, G., A. D'Angelo, L. Ciccarelli et al. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium,* 13, 2006, 227-31.

11. Derosa, G., I. Ferrari, A. D'Angelo et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endothelium,* 15, 2008, 219-24.

12. Derosa, G., P. Maffioli , A. D'Angelo et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in combined dyslipidemia. *Clin Invest Med.,* 32, 2009, E124-32.

13. Ferroni, P., S. Basili, F. Martini et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med.,* 51, 2003, 295-300.

14. Florys B, G?owi?ska B, Urban M, Peczy?ska J. Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.,* 12, 2006, 184-9.

15. Garvin, P., L. Nilsson, J. Carstensen et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. PLoS One.,3, 2008, e1774.

16. Glowilska-Olszewska, B, M. Urban. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism,* 56, 2007, 799-805.

17. Gon?alves, F.M., A.L. Jacob-Ferreira, V.A. Gomes et al. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta.* 403, 2009, 173-7.

18. Gunczler, P., R. Lanes, A. Soros et al. Coronary artery calcification, serum lipids, lipoproteins and peripheral inflammatory markers in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *J. Pediatr.,* 149, 2006, 320-323.

19. Hayden, M.R., J.R. Sowers, S.C. Tyagi. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. Cardiovasc. *Diabetol.,* 2005, 4:9.

20. Hijova E. Matrix metalloproteinases : their biological functions and clinical implications. *Bratisl Lek Listy,* 106, 2005, 127-132.

21. Laimer, M., S. Kaser, M. Kranebitter et al. Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women. *Int J Obes (Lond).,* 29, 2005, 498-501.

22. Lee, S.W., K.E. Song, D.S. Shin et al. Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract ,* 69, 2005, 175-9.

23. Madsen, E.L., J.M. Bruun, K. Skogstrand et al. Long-term weight loss decreases the nontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism,* 58, 2009, 946-53.

24. Maxwell, P.R., P.M. Timms, S. Chandran et al. Peripheral blood level alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med.,* 18, 2001, 777-80.

25. Nabata, A., M. Kuroki, H. Ueba et al. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis,* 196, 2008, 129-35.

26. Noji, Y., K. Kajinami, M.A. Kawashiri et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.,* 39, 2001, 380-4.

27. Orbe, J., I. Montero, J.A. Rodr?guez et al. Independent association of matrix metalloproteinase-10, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Thromb Haemost.,* 5, 2007, 91-7.

28. Papazafiropoulou, A., N. Tentolouris. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Hippokratia,13*, 2009, 76-82.

29. Petersen, J.L., D.K. McGuire. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose-a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2, 2005, 9-15.

30. Signorelli, S.S., G. Malaponte, M. Libra et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med .,* 10, 2005, 1-6.

31. Tayebjee, M.H., S.K. Nadar, A.D. Blann et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens,* 17, 2004, 764-9.

32. Tayebjee, M.H., S.K. Nadar, R.J. MacFadyen , G.Y. Lip. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *Am J Hypertens,* 17, 2004, 770-4.

33. Nòvoa, F.J., M. Boronat, P. Saavedra et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care,* 28, 2005, 2388-93.

34. Unwin, N.J., Shaw, P. Zimmet et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet. Med.,* 19, 2002, 708-23.

35. Vijayalingam, S., A. Partbiban, K.R. Shanmugasundaram et al. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.,* 13, 1996, 715-9.

36. Wang, Y., Y. Su, Y. Xu et al. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophysi Res Commun.,* 391, 2010, 113-117.

37. Zeng, B., A. Prasan, K.C. Fung et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *Intern Med J.,* 35, 2005, 331-5.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Невена Чакърова
Клиника по Диабетология,
Клиничен Център по Ендокринология
Ул. Здраве № 2, София 1431, България
e-mail veni_chakarova@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nevena Chakarova, MD
Department of Diabetology,
Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave str., Sofia 1431, Bulgaria
e-mail veni_chakarova@yahoo.com

Неалкохолна стеатозна болест на черния дроб при жени със захарен диабет тип 2 или метаболитен синдром без захарен диабет

М. Боянов[1], Д. Бакалов[1], Г. Шеинкова[1], Л. Везенкова[1], Г. Проданова[2], В. Христов[1]
1Клиника по ендокринология
2Ехографски кабинет – Централна консултативна поликлиника
УМБАЛ „Александровска“ ЕАД София, Катедра вътрешни болести, Медицински университет София

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Women With Type 2 Diabetes or With the Metabolic Syndrome but Without Diabetes

M. Boyanov[1], D. Bakalov[1], G. Sheinkova[1], L. Vezenkova[1], G. Prodanova[2], V. Christov[1],
1Endocrinology Clinic
2Sonography unit – Central Consultation Policlinic
University hospital „Alexandrovska“, Department Internal Medicine, Medical University Sofia

Резюме

Неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (НАСБ) е важен компонент на инсулиновата резистентност, метаболитния синдром и захарния диабет тип 2.

Цел на настоящето проучване бе да се определи честотата на НАСБ при жени със захарен диабет тип 2 или с метаболитен синдром без захарен диабет.

Материал и методи: Проучването е ретроспективно, разрезно, обсервационно. Анализирани бяха данните на 96 хоспитализирани жени със захарен диабет тип 2 на възраст 63,2 ± 11,4 години и 82 жени с

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a key component of insulin resistance, the metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (DM 2).

The aim was to study the prevalence of NASH in women with diabetes type 2 or with the metabolic syndrome but without diabetes.

Materials and methods: This is a retrospective, cross-sectional, observational study. We analyzed data from in-hospital patients: 96 women with diabetes type 2 (mean age 63,2 ± 11,4 years) and 82 women with the metabolic syndrome but without diabetes (mean age 58,8

метаболитен синдром, но без захарен диабет тип 2 на 58,8 ± 16,2 години. В анализа се включиха ръст, тегло, ИТМ, обиколка на талията, систолно и диастолно артериално налягане и лабораторни изследвания: гликемия сутрин нагладно, гликиран хемоглобин А1с, липиден профил, чернодробни ензими (ASAT, ALAT, GGT). Проведена бе ехография на коремни органи с документирана оценка на формата, големината и ехогенността на черния дроб.

Резултати: 7,6 % от жените със захарен диабет имаха АЛАТ > 40 IU/L и 32,5 % - ГГТ > 35 IU/L; съответно 20 % и 13,7 % при жените с изолиран метаболитен синдром. $^2/_3$ от жените със захарен диабет имаха ехографски данни за налична стеатоза, а при чист метаболитен синдром – само 47 %. Между подгрупите със и без стеатоза разликите са значими само по отношение на АЛАТ при жените със захарен диабет; и по отношение на телесно тегло, обиколка на талията, ИТМ и стойностите на ГГТ – при жените с метаболитен синдром. При праг за откриване на чернодробна стеатоза от 40 UI/L чувствителността на АЛАТ е около 15 %, а на ГГТ – около 20 %.

Обсъждане: Настоящето проучване показва висока честота на ехографски установяваната чернодробна стеатоза сред жените със захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром. Необходимо е провеждането на епидемиологично проучване за определяне честотата на НАСБ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, неалкохолна стеатозна болест

± 16,2 years). Body weight, height, BMI, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure were analyzed as and laboratory parameters such as fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin A_{1C}, serum lipids, liver enzymes (ASAT, ALAT, GGT) were measured. The liver shape, size and sonographic pattern were documented by abdominal sonography.

Results: 7,6% of DM 2 women had ALAT > 40 IU/L and 32,5% – GGT> 35 IU/L; respectively 20% and 13,7% – in women with the MS. $^2/_3$ of the women with DM 2 had liver steatosis, and only 47% of the women with isolated MS. Between group differences (with/without NASH) were significant only for ALAT in women with DM 2 and for body weight, waist circumference, BMI and GGT – in the women with MS. If a diagnostic threshold for NAFLD of 40 UI/L is set the sensitivity of ALAT is around 15% and that of GGT – around 20%.

Discussion: This study documented a high prevalence of sonographic signs for liver steatosis in women with diabetes type 2 or the metabolic syndrome. An epidemiologic survey of the prevalence of NAFLD is needed.

KEY WORDS: metabolic syndrome, type 2 diabetes, Non-alcoholic fatty liver disease

Неалкохолната мастна инфилтрация на черния дроб (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) представлява спектър от прояви на чернодробна болест, вариращи от обикновена стеатоза до стеатохепатит или фиброза. У нас често се обозначава и с термина неалкохолна стеатозна болест (НАСБ или NASH-синдром). НАСБ се възприема като чернодробна изява на метаболитния синдром и е доказана двустранна връзка – честотата й е по-висока сред лица с метаболитен синдром (1,16); и

обратно – по-висока е честотата на признаците на метаболитен синдром сред лица с тази чернодробна патология (3,19,22). Не случайно чернодробната стеатоза фигурираше сред индикаторите за метаболитен синдром в така наречената диагностична скала за синдром Х от Хайделберг (11). От друга страна НАСБ е свързана с повишени сърдечно-съдов риск, риск от хепатоцелуларен карцином и обща смъртност (2,7,10,20,21). В процес на изучаване са различни терапевтични подходи за повлияването на НАСБ – от промяна в стила на живот до медикаменти, променящи елементи на инсулиновата резистентност и метаболитния синдром.

Честотата на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб е висока дори сред общото население – от порядъка на 15 – 30%, и още по-висока – сред лица със захарен диабет тип 2 или метаболитен синдром (12,14,16,17). У нас в последното десетилетие е изучавана основно честотата на захарния диабет и предиабетните състояния сред лица с доказана неалкохолна мастна болест на черния дроб (3).

Цел на настоящето проучване бе да се определи посредством абдоминална ехография честотата на предполагаемата неалкохолна стеатозна болест на черния дроб и асоциирани с нея клинико-лабораторни параметри сред жени със захарен диабет тип 2 или метаболитен синдром без захарен диабет.

Материал и методи

Настоящето проучване бе ретроспективно, разрезно и обсервационно. Анализирани бяха данните на две групи хоспитализирани между 2006 и 2008 година жени:

- група от 96 жени със захарен диабет тип 2 на средна възраст 63,2 ± 11,4 години (от 40 до 83-годишна възраст)
- група от 82 жени с метаболитен синдром, но без захарен диабет тип 2 на средна възраст 58,8 ± 16,2 години (от 30 до 77-годишна възраст)

Захарният диабет беше със средна давност 9,8 години и беше лекуван основно с метформин (82% от жените), сулфанилурейни препарати (50 %), инсулин (41 %) и други перорални средства (47 %). От 82 жени с метаболитен синдром само 22 (26,8 %) приемаха метаболитно ориентирана терапия – 16 приемаха метформин, 3 приемаха самостоятелно Orlistat, а още 3 го приемаха в добавка към метформин, 2 приемаха Acarbose и 1 – Glimepiride. От жените с тип 2 захарен диабет $^2/_3$ отговаряха и на критериите за метаболитен синдром.

Метаболитният синдром беше диагностициран съобразно дефиницията на IDF въз основа на повишена обиколка на талията (>80 cm) плюс предиабетно състояние (гликемия нагладно ≥ 5,6 mmol/l), дислипидемия (триглицериди ≥ 1,7 mmol/l, HDL-холестерол <1,3 mmol/l) или артериална хипертония (артериално налягане над 130/85 mm Hg).

След внимателна анамнеза (включваща предходни чернодробни заболявания и прием на алкохол) се осъществяваше физикален преглед като в анализа се включиха следните антропометрични величини – ръст, тегло, индекс на телесна маса, обиколка на талията. Те са обобщени в таблица 1.

Лабораторните изследвания включваха плазмена глюкоза сутрин нагладно, гликиран хемоглобин А1с, липиден профил, чернодробни ензими (ASAT, ALAT, GGT) – като част от рутинния биохимичен панел, изработван в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска" – София. Всички тези показатели се измерваха след поне 12-часово въздържание от поемане на калории. Референтните стойности за ASAT и ALAT бяха от 5 до 40 IU/l, за GGT - < 35 IU/L. Артериалното налягане се определи с анероиден сфигмоманометър на доминантната ръка като усреднение от две последователни измервания.

Основният критерий за включване на данните в анализа беше наличието на проведена ехография на коремни органи с доку-

ментирана оценка на формата, големината и ехогенността на черния дроб. Същата е провеждана на случаен принцип, но само в малък процент от хоспитализираните с посочените диагнози болни. Ехографското изследване на коремни органи се осъществи от един и същ опитен специалист на апарат Versa Pro (Siemens, Germany) с конвексен трансдюсер с честота 3,0 и 5,0 MHz. Ползваха се международно утвърдените критерии и скалата за ехогенността на чернодробния паренхим, видимостта на диафрагмата и интрахепаталните съдове, позволяващи поставянето на диагноза „дифузно повишена ехогенност – вероятна стеатоза на черния дроб". Приемане на диагнозата „вероятна НАСБ" се извършваше при липса на анамнеза или данни за прекаран хепатит, друго значимо жлъчно-чернодробно заболяване, прием на повлияващи черния дроб медикаменти или редовен прием на алкохол (ежедневно > 30 g концентрат).

Собствени резултати

Обобщените данни на участничките за изследваните биохимични показатели са показани в табл. 2 поотделно за групите със захарен диабет и метаболитен синдром. Като цяло жените с метаболитен синдром имаха по-високи триглицериди, АЛАТ и по-ниски плазмена глюкоза и ГГТ в сравнение с жените със захарен диабет. Средното систолно налягане бе 136,3 ± 17,6 mm Hg при жените с диабет и 127,0 ± 16,0 mm Hg при жените с метаболитен синдром (p=0,03), средното диастолно налягане беше 82,6 ± 9,4 mm Hg, съответно 81,0 ± 10,6 mm Hg (p>0,05).

Честотното разпределение на стойностите на АЛАТ и ГГТ в двете групи жени е показано под формата на хистограми на фиг. 1 а) и б). От жените с тип 2 диабет 7,6 % имаха стойности на АЛАТ над нормата и 32,5% – повишени ГГТ. При тях средният индекс АСАТ/АЛАТ беше 0,80 ± 0,22 (минимум 0,43, максимум – 1,20), а съотношение над 1,0 имаха 25% от жените. При жените с метаболитен синдром без захарен диабет повишенията бяха 20 % (на АЛАТ) и 13,7% (на ГГТ) като средният индекс АСАТ/АЛАТ беше 0,87 ± 0,27 (минимум 0,55, максимум – 1,30), а съотношение над 1,0 имаха 44,4 % от жените.

Таблица 1. Антропометрични данни на участничките (средни стойности ± стандартни отклонения).
Table 1. Anthropometric data of the participants (means ± standard deviations).

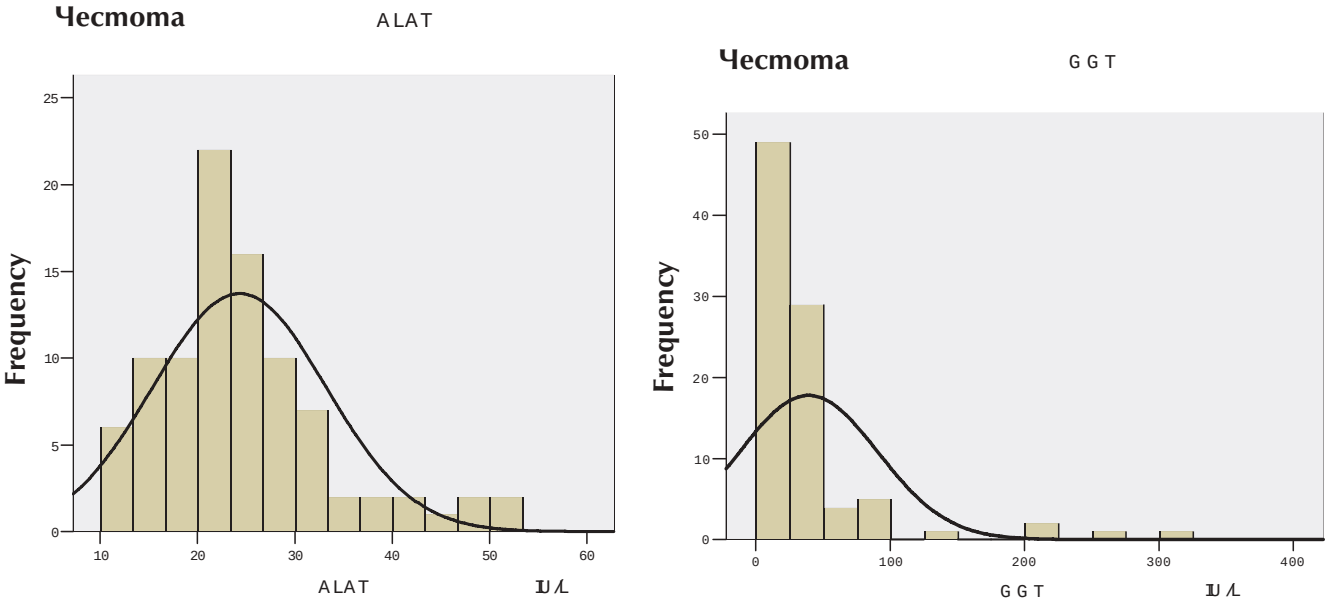
	Възраст Age	**Ръст (cm)** Height (cm)	**Тегло (kg)** Weight (kg)	**ИТМ (kg/cm²)** BMI (kg/cm²)	**Талия (cm)** Waist (cm)
Със ЗД / With Diabetes	63,2 ± 11,4	158,4 ± 6,8	78,6 ± 11,1	31,3 ± 5,0	101,4 ± 11,2
С МС / With metabolic syndrome	58,8 ± 16,2	160,4 ± 5,8	85,0 ± 25,0	33,2 ± 4,2	101,4 ± 16,2

Статистическият анализ се извърши с програма SPSS 13,0 (SPSS Institute, Chicago, IL) и включваше описателна статистика, анализ на честотното разпределение, кръстосани таблици и ANOVA. В двете групи изследвани жени (със захарен диабет и с изолиран метаболитен синдром) се оформиха подгрупи със и без ехографски белези на чернодробна стеатоза. За ниво на значимост се прие p≤0,05.

Таблица 2. Усреднени резултати от биохимичните изследвания на участничките.
Table 2. Summarized results from the biochemical panel.

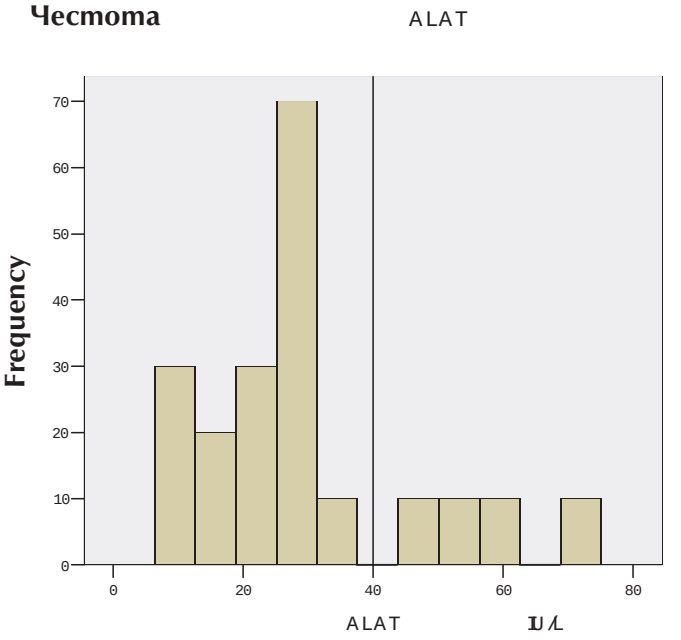
	Жени със захарен диабет With diabetes	**Жени с метаболитен синдром** / With the metabolic syndrome	**P за разликата** Difference p
Кръвна захар нагладно, mmol/l Fasting plasma glucose, mmol/l	7,66 ± 2,70	5,22 ± 0,8207	0,02
Гликиран хемоглобин A_{1c}, % Glycated haemoglobin A_{1c}, %	8,09 ± 2,06	Няма данни	–
Триглицериди, mmol/l Triglycerides, mmol/l	1,92 ± 1,18	3,11 ± 1,47	<0,01
HDL-холестерол, mmol/l HDL-cholesterol, mmol/l	1,29 ± 0,41	1,27 ± 0,31	n.s.
LDL-холестерол, mmol/l LDL-cholesterol, mmol/l	3,30 ± 1,11	3,50 ± 1,27	n.s.
АСАТ, IU/L ASAT, IU/L	30,7 ± 15,9	28,3 ± 8,7	n.s.
АЛАТ, IU/L ALAT, IU/L	24,3 ± 8,9	29,3 ± 16,4	0,04
ГГТ, IU/L GGT, IU/L	39,3 ± 31,6	23,9 ± 15,2	0,01

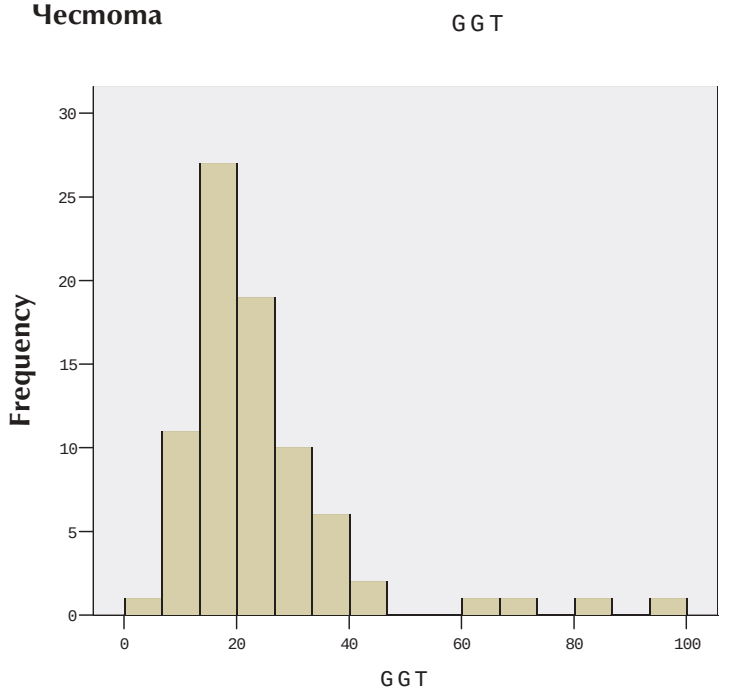
Фигура 1. Честотно разпределение на стойностите на АЛАТ и ГГТ в двете изследвани групи жени под формата на хистограми
Figure 1. Frequency distribution of ALAT and GGT in the two studied subgroups (histograms shown)



1а) при жените със захарен диабет тип 2 / *in type 2 diabetic women*

1б) при жените с чист метаболитен синдром без захарен диабет / *in women with the metabolic syndrome without diabetes*





Сред жените с тип 2 захарен диабет $^2/_3$ имаха ехографски данни за налична стеатоза, а при жените с чист метаболитен синдром – само 47%.

Връзката между повишаващите се параметри на метаболитния контрол и честотата на наличната стеатоза е показана в таблица 3.

При сравнение по типа ANOVA между подгрупите със и без стеатоза разликите са статистически значими само по отношение на АЛАТ при жените със захарен диабет; и по отношение на телесно тегло, обиколка на талията, ИТМ и стойностите на ГГТ – при жените с метаболитен синдром без захарен диабет.

При дефиниране на праговe за откриване на чернодробна стеатоза от 40 UI/L чувствителността на АЛАТ е около 15 %, а на ГГТ- около 20%. Специфичността на двете величини при изследваните жени се доближава до 90%. При повишаване на прага се понижава чувствителността.

Обсъждане

Неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (NAFLD, NASH) засяга значителна част от общото население и се асоциира с много от чертите на метаболитния синдром. Така от изява на централната (чернодробна) инсулинова резистентност, ролята й се простира върху ускоряването на атеросклерозата и канцерогенезата. Затова нараства и подчертаният интерес към това чернодробно заболяване.

Таблица 3. Параметри на метаболитния контрол и честотата на наличната чернодробна стеатоза в % (кръстосани таблици).

Table 3. Metabolic control parameters and the prevalence of liver steatosis in % (cross-tables).

	% стеатоза при жени със захарен диабет % steatosis in type 2 diabetes women	**% стеатоза при жени с метаболитен синдром** % steatosis in women with the metabolic syndrome
Гликиран хемоглобин A_{1c} Glycated haemoglobin A_{1c}		**Няма данни**
≤ 7,0 %	33 %	
7,0 – 11,0 %	66 %	
> 11,0 %	75 %	
Триглицериди / Triglycerides		
≤ 1,7 mmol/l	62,5 %	40 %
> 1,7 mmol/l	76,2 %	60 %
Обиколка на талия / waist		
80-100 cm	66 %	36 %
> 100 cm	71 %	63 %
АЛАТ / ALAT		
< 20 IU/L	60 %	33 %
20 – 40 IU/L	80 %	50 %
> 40 UI/l	84 %	90 %
ГГТ / GGT		
≤ 40 IU/L	50 %	56 %
> 40 IU/L	78 %	90 %

В световен мащаб се натрупват все повече епидемиологични данни за разпространението на този вид чернодробна патология. Сред здрави лица са докладвани честоти от порядъка на 16%, 23%, 27%, 32,6 % (8,14,23), докато при диабетици тип 2 – много по-високи: 49,0% до 69,4% (12,16). S. Jimba и сътр. установяват повишаване на честотата на НАСБ с влошаване на глюкозната хомеостаза – от 27% при здрави лица на 43% при нарушена гликемия нагладно и на 62% при новооткрит захарен диабет тип 2 (14). Така получените от нас честоти на чернодробна стеатоза от 47% при изолиран метаболитен синдром и 67% при изявен захарен диабет тип 2 се вписват добре в литературните данни. Данните за честотата на НАСБ у нас са оскъдни. Л. Матева и сътр. са изследвали по-скоро обратната зависимост и са установили, че при налична неалкохолна чернодробна мастна инфилтрация честотата на метаболитния синдром е между 52% и 76% в зависимост от използваната дефиниция, а на изявения захарен диабет тип 2 – 32,4% (3).

В нашето проучване обърнахме особено внимание на стойностите на чернодробните ензими. В проучване на A. Dassanayake и сътр. се изтъква, че двукратното повишение на АЛАТ над нормата се асоциира с повишен риск от НАСБ (8). Повишението на АЛАТ обаче предполага доста широка възможна диференциална диагноза, която е подробно описана в проучване на C.-H. Chen и сътр. (6). Те намират повишени стойности на АЛАТ сред 11,4 % от общото население на Тайван като основните причини за това повишение са НАСБ в 33,6 %, хепатит В вирус – в 28,5 %, хепатит С вирус – в 13,2 % и алкохолна злоупотреба –

в 0,8 %. Около 22 % остават с неизяснена причина. В нашата разработка повишен АЛАТ имаха 7,6 % от жените със захарен диабет и 25 % – от тези с метаболитен синдром. Нашите данни показват и сравнително ниска чувствителност на повишения АЛАТ и ГГТ за откриване на НАСБ – около 15 – 20 %. В разработка на S. Zelber-Sagi и сътр. чувствителността на повишения АЛАТ, сравнена с абдоминалната ехография, е още по-ниска – 8,2 % (23). От тези резултати става видно, че повишението на АЛАТ и ГГТ не е нито достатъчно чувствителен, нито достатъчно специфичен критерий за поставяне на диагноза НАСБ.

Не можахме да докажем и съществени разлики между подгрупите с и без стеатоза по отношение на изследваните клинико-лабораторни показатели – само по отношение на АЛАТ при жените със захарен диабет; и по отношение на телесно тегло, обиколка на талията, ИТМ и стойностите на ГГТ – при жените с метаболитен синдром без захарен диабет. В литературата присъстват достатъчно убедителни данни за наличие на пряка количествена връзка между наличната НАСБ и затлъстяването, инсулиновата резистентност, дислипидемията и хипергликемията в двата пола (17,19,23). Дори се налага становището, че наличието на НАСБ при лица без анамнеза за отклонения в глюкозната хомеостаза налага провеждане на перорално обременяване с глюкоза (22).

При оценката на нашите данни следва да се имат ограниченията на нашето проучване. То е проведено в сравнително скромна бройка участници, подбрани сред хоспитализирани пациенти. Изключването на алкохолна или вирусна генеза на наличната чернодробна патология се направи главно въз основа на анамнезата и наличната медицинска документация, което в част от случаите може да не е достатъчно. Освен това не е извършено отделяне на диабетици тип 2 без други прояви на метаболитен синдром, защото само $^1/_3$ от изследваните диабетици нямаха разгърнат метаболитен синдром. Слабост на проучването е и, че ултразвуковото изследване на черния дроб не е проведено от двама независими специалисти, за да се намали субективността на преценката за стеатоза, още повече, че липсва хистологична верификация.

Хистологичното изследване на чернодробен биоптат остава „златен стандарт" за разграничаване на обикновена стеатоза (която обикновено не прогресира и е обратима) от стеатохепатита с потенциал за значима фиброза или цироза (13). Мастната инфилтрация на черния дроб обаче може да бъде доказана с ехография, компютърна или магнитно-резонансна томография и така абдоминалната ехография, макар и не най-точният метод, се оказва най-широко достъпният с достатъчно добра специфичност (15). Повишението на чернодробните трансаминази също би могло да бъде показание за хистологична оценка на чернодробната тъкан, но тя е показана главно при едновременно повишение на АСАТ и поне двукратно – на АЛАТ (9). Ос-вен това само в 10 % от случаите остава неясна етиологията на повишеният АЛАТ (5,18). Сред нашите участници нямаше такива със значимо повишение на всички трансаминази, налагащи подобно изясняване.

Изводи

Неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (NAFLD, НАСБ) представлява важен компонент в синдромокомплекса на метаболитния синдром и захарен диабет тип 2 . Предвид оскъдните налични данни за България и потенциалните възможности за лечение на чернодробната болест си заслужава фокусиране на изследователските усилия в посока на НАСБ и у нас.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Димитрова, В., А. Алексиев, Л. Матева. Повишени чернодробни ензими, стеатоза и белезите на метаболитен синдром у здрави доброволци. *Българска хепатогастроентерология.* 10, 2008, 2, 16-21.

2. Иванова, Р., Д. Станчев, А. Алексиев, и сътр. Сърдечно-съдов риск при неалкохолна стеатозна болест на черния дроб (НАСБ). Сравнителна оценка за риска от поява на ИБС според Framingham risk score при НАСБ и здрави лица. *Българска хепатогастроентерология.* 10, 2008, 2, 27-33.

3. Матева, Л. Инсулинова резистентност и захарен диабет при хронични чернодробни заболявания. *Дисертация,* Медицински университет София, 2009.

4. Alberti, K.G., P. Zimmet, J. Shaw. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 366, 2005, 9491, 1059-62.

5. Berasain, C., M. Betes, A. Panizo, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology . *Gut.* 47, 2000, 3, 429-435.

6. Chen, C.H., , M.H. Huang, J.C. Yang, et al. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 22, 2007, 9, 1482-1489.

7. Choi, S.-Y., D. Kim, H. Kim, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *American Journal of Gastroenterology.* 104, 2009, 8, 1953-1960.

8. Dassanayake, A. S., A. Kasturiratne, S. Rajindrajith, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 24, 2009, 7, 1284-1288.

9. de Ledinghen, V., M. Combes, H. Trouette, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 16, 2004, 9, 879-883.

10. Donato, F., U. Gelatti, R. Limina, et al. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene.* 25, 2006, 27, 3756-3770.

11. Eber, B. Das metabolische Syndrom. *Der praktische Arzt.* 46, 1992, 660, 241-254.

12. Gupte, P., D. Amarapurkar, A. Deepak, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 19, 2004, 8, 854-858.

3. Hubscher, S. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 16, 2004, 11, 1107-1115.

14. Jimba, S., T. Nakagami, M. Takahashi, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabetic Medicine.* 22, 2005, 9, 1141-1145.

15. Joy, D., V. Thava, B. Scott. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 15, 2003, 5, 539-543.

16. Leite, N. C., G.F. Salles, A.L.E. Araujo, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver International.* 29, 2009, 1, 113-119.

17. Park, S. H., W.K. Jeon, S.H. KIM, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 21, 2006, 1, 138-143.

18. Pourshams, A., R. Malekzadeh, R. Monavvari, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 20, 2005, 2, 229-233.

19. Riquelme, A., M. Arrese, A. Soza, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver International.* 29, 2009, 1, 82-88.

20. Targher, G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabetic Medicine.* 24, 2007, 1, 1-6.

21. Targher, G., L.Bertolini, R. Padovani, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine.* 23, 2006, 4, 403-409.

22. Wong, V., A. Hui, S. Tsang, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and postchallenge hyperglycaemia in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 24, 2006, 8, 1215-1222.

23. Zelber-Sagi, S., D. Nitzan-Kaluski, Z. Halpern, et al. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver International.* 26, 2006, 7, 856-863.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Михаил Боянов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Ул. Г. Софийски 1, София 1431
Факс: (02) 9230 779
boyanov@alexandrovska-hospital.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Mihail Boyanov

Endocrinology Clinic, University Alexandrovska Hospital, 1 G. Sofiiski str., Sofia 1431
Fax: (02) 9230 779
E-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

Адипонектин и показатели за инсулинова резистентност при първичен алдостеронизъм

Йоанна Матрозова, Сабина Захариева, Атанаска Еленкова, Георги Кирилов
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, София

Adiponectin and Markers of Insulin Resistance in Primary Aldosteronism

Joanna Matrozova, Sabina Zacharieva, Atanaska Elenkova, Georgi Kirilov
Clinical Center of Endocrinology, Sofia

Резюме

Въведение: Установена е повишена честота на сърдечно-съдови инциденти при първичен алдостеронизъм (ПА) в сравнение с пациенти с есенциална хипертония (ЕХ) . Възможно е тези усложнения да са обусловени от съпътстващи въглехидратни нарушения или други механизми, които участват в развитието на инсулинова резистентност.

Цел: Целта на настоящето изследване бе да се сравнят показатели на инсулинова резистентност (имунореактивен инсулин (ИРИ), HOMA-индекс) и нивата на адипонектин между пациенти с ПА и контроли с ЕХ.

Abstract

Introduction. Patients with primary aldosteronism (PA) have a higher prevalence of cardiovascular complications than patients with essential hypertension (EH). This increased cardiovascular risk could be due to carbohydrate disorders in PA or to some other mechanisms of insulin resistance.

Aim. The aim of this study was to compare insulin resistance parameters (immunoreactive insulin (IRI), HOMA-index and adiponectin levels between patients with PA and control subjects with EH.

Patients and methods. The study population consisted of 22 patients with PA and 35

Пациенти и методи. За осъществяване на проучването бяха използвани данните на 22 болни с ПА и 35 съответни по пол и възраст контроли с ЕХ. Плазменият алдостерон, плазмената ренинова активност (ПРА) и адипонектин бяха определени по радиоимунологичен, а ИРИ- по имунорадиометричен метод. Статистическият анализ беше извършен с използването на Chi-square тест за качествените показатели и на t-тест на Student или тест на Mann-Whitney при количествените, както и на корелационен анализ.

Резултати. Не се установи разлика между нивата на ИРИ (5,7 [3,2-11,5] vs 7,4 [4,2-13,1] mIU/l, p= 0,28), HOMA-индекса (1,60 [0,78-3,17] vs 1,44 [0,82-3,14], p=0,81) и адипонектина (11,2 [6,77-18,25] vs 10,8 [7,2-18] mg/l, p=0,57) между ПА и ЕХ.

Извод: Не се установи разлика между нивата на показатели за инсулинова резистентност и на адипонектин между ПА и ЕХ. Не се потвърждава диабетогенен ефект и по-изразена ендотелна увреда при ПА в сравнение с ЕХ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, есенциална хипертония, инсулинова резистентност, адипонектин

Patients and methods. Aldosterone, plasma renin activity (PRA) and adiponectin were measured by radioimmunoassay, and IRI- by immunoradiometric assay in 22 patients with PA and 35 controls with EH, matched for age and sex. In statistical analysis we used Chi-square test for categorical data and Student's t-test or test of Mann-Whitney for continuous data as well as correlation analysis.

Results. There was no significant difference in terms of IRI (5,7 [3,2-11,5] vs 7,4 [4,2-13,1] mIU/l, p= 0,28), HOMA-index (1,60 [0,78-3,17] vs 1,44 [0,82-3,14], p=0,81) and adiponectin levels (11,2 [6,77-18,25] vs 10,8 [7,2-18] mg/l, p=0,57) between PA and EH.

Conclusions. We didn't find any significant difference in the insulin resistance parameters and adiponectin levels between patients with PA and controls with EH. The impairement of carbohydrate metabolism or the presence of endothelial dysfunction in patients with PA compared with patients with EH is not confirmed.

KEY WORDS: primary aldosteronism, essential hypertension, insulin resistance, adiponectin

Установена е повишена честота на сърдечно-съдови инциденти при първичен алдостеронизъм (ПА) в сравнение с пациенти с есенциална хипертония (ЕХ) (1). Възможно е тези усложнения да са обусловени от съпътстващи въглехидратни нарушения при ПА като до този момент публикуваните проучвания показват противоречиви резултати. В предишно проучване изследвахме кръвната захар на гладно и липидните показатели при 61 болни с ПА и 123 контроли с ЕХ като не установихме разлика между двете групи по отношение на изследваните показатели (2). Беше направен и изводът, че са необходими допълнителни клинични проучвания с използването на по-чувствителни параметри на въглехидратния метаболизъм за изясняване на мястото им в сърдечно-съдовия риск при болните с ПА, което доведе до осъществяване на настоящето проучване.

Във връзка с по-прецизно изучаване на сърдечно-съдовия риск при ПА напоследък е актуално изследването на специфични маркери за ендотелна дисфункция при ПА. Съществуват хипотези, че някои белтъци, произвеждани от мастната тъкан, биха могли да играят роля в развитието на

инсулинова резистентност и съответно повишения сърдечно-съдов риск. Такъв адипокин е адипонектинът, за който е установена протективна роля по отношение на инсулиновата чувствителност и атеросклерозата (3) и понижени нива при пациенти с ЕХ, захарен диабет (ЗД), дислипидемия (4). Само при едно проучване досега са изследвани нивата на адипонектин при ПА като са установени понижени нива при ПА в сравнение с нискоренинова ЕХ и със здрави контроли (5).

Целта на настоящето изследване бе да се сравнят показатели на инсулинова резистентност (имунореактивен инсулин (ИРИ), HOMA-индекс и нивата на адипоенктин между пациенти с ПА и контроли с ЕХ.

Пациенти и методи

За осъществяване на проучването бяха изследвани болни с артериална хипертония (АХ), хоспитализирани в Клиничния център по Ендокринология и Геронтология в периода 01.2006 г. - 09.2008 г. Пациентите бяха разделени на две групи- 22 болни с ПА и 35 съответни по пол и възраст контроли с ЕХ, при които бяха ИРИ, HOMA-индекс и нивата на адипонектин. Преди извършване на хормонални изследвания приемът на антихипертензивни лекарства, взаимодействащи с ренин и алдостерон (АСЕ-инхибитори, сартани, бета-блокери, диуретици), и на нестероидни противовъзпалителни средства бе прекратен 7-10 дни преди взимане на кръвните проби, а на Спиронолактон- поне за 45 дни. Кръвните проби за ренин и алдостерон бяха взети сутрин между 8-10 ч. след 30- минутна почивка в седнало положение. За положителен скрининг се прие прагова стойност на съотношението алдостерон/ренин 750 (6) и прагова стойност за нивото на алдостерон в кръвта – 416 pmol/l (7). При пациенти с данни за положителен скрининг се осъществи потвърдителен тест- теста с Каптоприл. Диагнозата ПА се прие при ниво на алдостерон в кръвта над 330 pmol/l на 90$^{-мата}$ минута след приложение на 50 мг каптоприл пер ос при пациенти в седнало положение (8). При болни с биохимично доказана диагноза на ПА се използваха образни изследвания (КТ и/или ЯМР) за диференциране на двете основни форми на ПА – аденом на Кон или идиопатичен хипералдостеронизъм.

Хормоналните измервания се осъществиха Клинична, стероидна и радиоимунологична лаборатория при УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев". Алдостерон (pmol/l) беше измерен по радиоимунологичен метод, като се използваха реактиви на фирмата Immunotech, Beckman Coulter Company, Марсилия. Плазмена ренинова активност (ng/ml/h) беше измерена чрез количествено определяне на ангиотензин I, използвайки комерсиален радиоимунологичен реактив на фирмата DiaSorin S.p.A., Saluggia (VC), Italy. Серумните нива на инсулина бяха определени имунорадиометрично (Immunotech, Beckman Coulter Company, France) – чувствителност: 0,5 mIU/l; точност- intraassay CV 4,3% и interassay CV 3,4%. Инсулиновата чувствителност беше оценена чрез използването на математичен модел (homeostasis model assessment method-HOMA) по следната формула:
HOMA-IR = (кръвна захар на гладно (mmol/liter) х серумен инсулин на гладно (mIU/liter))/22,5 (9). Нивата на адипонектин в серума (mg/l) бяха измерени чрез радиоимунологичен метод с реактиви на фирмата DRG Instruments GmbH, Германия. Аналитичната чувствителност беше < 1 ng/ml; точност: intraassay CV 6,3% и inter assay 6,8%.

Статистически анализ

Сравнихме индекса на телесна маса (ИТМ), HOMA- индекс, ИРИ, ПРА, алдостерон, кръвна захар на гладно и нивата на адипонектин при пациенти с ПА и ЕХ. Наличието на статистически значима разлика при качествените показатели беше изследвано с помощта на Chi-square тест, а при количествените беше използван параметричен t-тест на Student или непарамет-

ричен тест на Mann-Whitney според разпределението на данните. Беше изследвана взаимовръзката между алдстерон, HOMA-индекс, ИРИ, калий и ИТМ сред болните с ПА с помощта на корелационен анализ с използването на параметричен (Pearson) коефициент на линейна корелация. Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на статистически пакет SPSS 9.0, при ниво на значимост p <0,05.

Резултати

Нивата на адипонектин бяха измерени при 22 болни с ПА и 35 съответни по пол и възраст контроли с ЕХ. Характеристиките на пациентите, при които бяха измерени нивата на ИРИ, HOMA-индекса и адипонектина са показани в таблица 1. При болните с ПА се установи статистически значимо по-високо ниво на кръвната захар и на алдостерона и тенденция към по-висок ИТМ. Не се установи разлика в нито един от останалите изследвани показатели между двете сравнявани групи.

На фигура 1 е показано сравнение между ИРИ при ПА и ЕХ (5,7 [3,2-11,5] vs 7,4 [4,2-13,1] mIU/l, p= 0,28), а на фигура 2 е показано сравнение на HOMA-индекса между двете групи ПА и ЕХ (1,60 [0,78-3,17] vs 1,44 [0,82-3,14], p=0,81), като не се установи статистически значима разлика между двете групи.

Не се установи разлика в нивата на адипонектина между двете сравнявани групи (фигура 3). Беше изследвана взаимовръзката между адипонектин и алдостерон, като не се намери статистически значима корелация между двата показателя (r= -0,27, p= 0,23). По отношение на взаимовръзката адипонектин и HOMA-индекса беше установена негативна корелация с гранична значимост (r= -0,42, p=0,05).

На таблица 2 са представени данни от изследването на взаимовръзката между алдостерон, калий, ИРИ, HOMA-индекса и ИТМ в групата пациенти с ПА. Установи се положителна корелация между ИТМ и ИРИ, между ИТМ и HOMA-индекса, както и между калий и ИТМ. Не се установи статистическа значимост по отношение на връзката между останалите изследвани показатели.

Дискусия

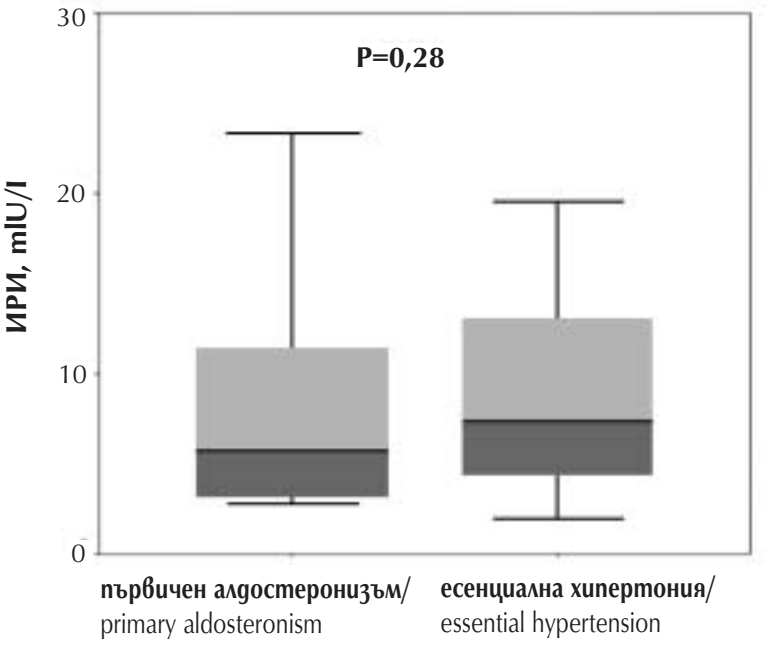
По отношение на показателите за инсулинова резистентност проучванията, докладвани в литературата, представят противоречиви данни при сравнението на ПА и ЕХ. Повечето изследвания не потвърждават повишена инсулинова резистентност при ПА в сравнение с ЕХ. В проучване сред малки групи болни, използвайки метода на хиперинсулинемичната-еугликемична кламп техника, Shamiss и сътр. установяват по-ниска инсулинова чувствителност при 5 болни с ЕХ в сравнение с 5 болни с ПА (10). В проучване Catena и сътр. проследяват проспективно 47 болни с ПА и 274 контроли с ЕХ, съответни по пол, възраст, ИТМ и давност на АХ, като се установява по-висок HOMA-индекс при пациентите с ЕХ в сравнение с болните с ПА, както и по-нисък QUICKI индекс. Използван е и метода на хиперинсулинемичната-еугликемична кламп техника, който показва понижена скорост на метаболитния клирънс на глюкозата при ЕХ и съответно влошена инсулинова чувствителност (11). В изследване на Mosso и сътр. на 30 болни с ПА и 60 контроли с ЕХ, съответни по пол, възраст и ИТМ, не се установява статистически значима разлика в HOMA-индекса за инсулинова резистентност между двете изследвани групи. От друга страна обаче, в същото проучване се установява понижен HOMA-индекс за бета-клетъчна функция, т.е понижена функция на бета-клетките, както и понижен С-пептид при ПА в сравнение с ЕХ (12). Данни в подкрепа на повишена инсулинова резистентност при ПА в сравнение с ЕХ са докладвани в проучване на Fallo и сътр. при група от 40 болни с ПА и 40 контроли с ЕХ, съответни по пол, възраст, ИТМ, нива на артериалното налягане и

Таблица 1. Сравнение между пациентите с първичен алдостеронизъм (ПА) и есенциална хипертония (ЕХ).

Table 1. Comparison between patients with primary aldosteronism (PA) and essential hypertension (EH).

Показател Variable	**ПА, n=22** PA, n=22	**ЕХ, n=35** EH, n=35	**p**
Мъже, (%)/Men, (%)	10 (45,5)	17 (48,6)	0,82
Възраст, г/Age, y	50,63 ± 9,97	46,71 ± 10,49	0,17
ИТМ, kg/ m²/BMI, kg/ m²	29,37 ± 6,77	26,14 ± 6,25	0,07
Адипонектин, mg/l Adiponectin, mg/l	11,2 [6,77-18,25]	10,8 [7,2-18]	0,57
НГГ, (%)/ IFG, (%)	3 (13,6)	3 (8,6)	0,54
Кръвна захар на гладно, mmol/l / Fasting blood glucose, mmol/l	5,3 [4,61-7,1]	4,8 [4,42-5,15]	0,023
ПРА, ng/ml/h / PRA, ng/ml/h	0,3 [0,3-0,41]	0,63 [0,3-1,06]	0,056
Алдостерон, pmol/l Aldosterone, pmol/l	1037 [489-1498]	230 [103-448]	<0,001

n-брой болни; г-години; ИТМ- индекс на телесната маса; НГГ- нарушена гликемия на гладно; ПРА-плазмена ренинова активност
n-number of patients; y-years; BMI-body mass index; IFG- impaired fasting glucose; PRA-plasma renin activity



Фигура 1. Разпределение на данните за имунореактивния инсулин (ИРИ) при пациенти с първичен алдостеронизъм и контроли с есенциална хипертония.

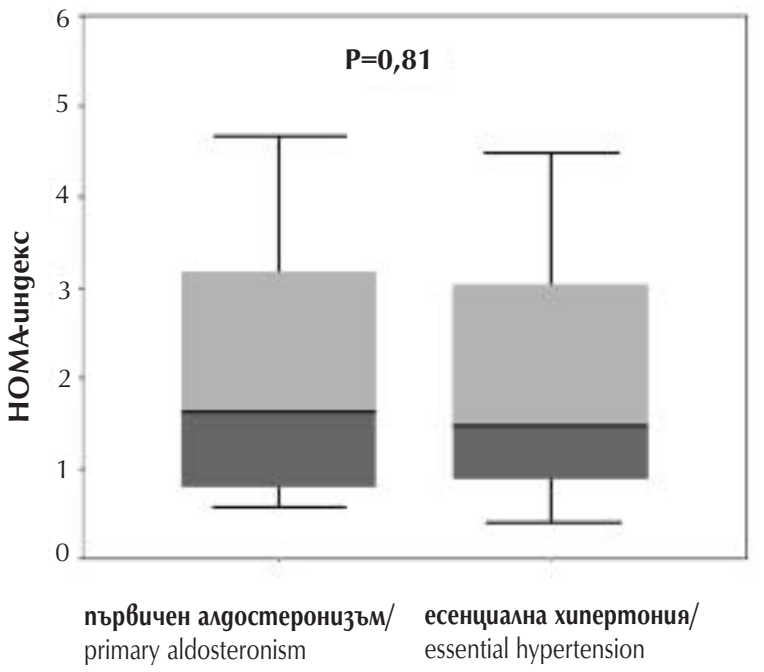
Figure 1. Box-plot of immunoreactive insulin (IRI) levels in patients with primary aldosteronism and essential hypertension.

Таблица 2. Корелационни зависимости между алдостерон, калий, индекса на телесна маса (ИТМ), имунореактивния инсулин (ИРИ) и HOMA- индекса сред болни с първичен алдостеронизъм

Table 2. Correlations among aldosterone, potassium, body mass index (BMI), immunoreactive insulin (IRI) and HOMA-index in patients with primary aldosteronism

Показател Variable		**n**	**Алдостерон** Aldosterone	N	**Калий** Potassium	**n**	**ИТМ** BMI
ИРИ/ IRI	r	22	0,157	22	0,205	22	0,716
	p		0,496		0,361		<0,001
HOMA-индекс/ HOMA-index	r	22	0,193	22	0,150	22	0,810
	p		0,401		0,505		<0,001
ИТМ / BMI	r	22	0,017	22	0,253		
	p		0,886		0,016		

n- брой болни; r-коефициент на линейна корелация;
n-number of patients; r- linear correlation coefficient

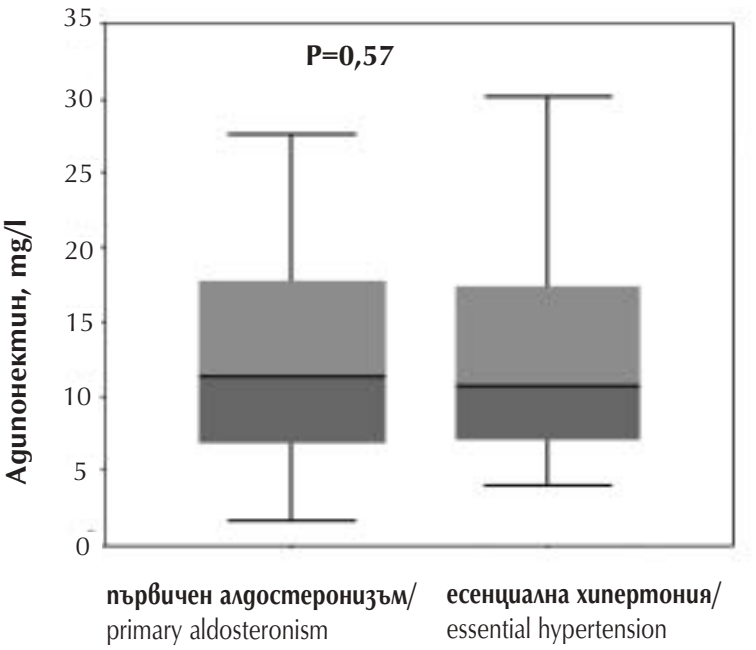


Фигура 2. Разпределение на данните за HOMA-индекса при пациенти с първичен алдостеронизъм и контроли с есенциална хипертония

Figure 2. Box-plot of HOMA-index in patients with primary aldosteronism and essential hypertension

давност на АХ, в което се установява по-висок HOMA-индекс при пациенти с ПА в сравнение с болни с нискоренинова АХ, които нямат метаболитен синдром (5).

В проведеното от нас проспективно проучване изследвахме имунореактивния инсулин и HOMA-индекса при 22 болни с ПА и 35 съответни контроли с ЕХ (Фигура 1 и Фигура 2). От една страна прави впечатление, че кръвната захар на гладно е по-висока при ПА в сравнение с ЕХ, но не може да се изключи влиянието на ИТМ, който е по-висок при ПА в сравнение с ЕХ. Трябва да се има предвид, че тази разлика не се установява при по-голяма група наши пациенти с ПА, сравнени в предишно проучване с болни с ЕХ със сходен ИТМ (2). Резултатите от настоящето проучване показаха липса на статистически значима разлика в показателите за инсулинова резистентност между двете



Фигура 3. Разпределение на данните за адипонектин при пациенти с първичен алдостеронизъм и контроли с есенциална хипертония.

Figure 3. Box-plot of adiponectin levels in patients with primary aldosteronism and essential hypertension.

синдром на Кушинг и с първичен хиперпаратиреоидизъм са докладвани понижени нива на адипонектин (14, 15). Ин –витро проучване на Rossi и сътр. показва наличието на рецептори за адипонектин в тъкан от нормална надбъбречна жлеза и в тъкан от аденом на Кон, което показва, че може би адипонектинът играе роля във функцията и процесите на растеж на надбъбречната жлеза (16). В единственото досега публикувано проучване, което изследва адипонектин при ПА, са сравнени пациенти с ПА и болни с нискоренинова хипертония, разделени на групи с и без метаболитен синдром. Установяват се понижени нива на адипонектин при пациенти с ПА в сравнение с пациентите с АХ само в групите без метаболитен синдром (5). В нашето проучване сравнихме нивата на адипонектин при 22 болни с ПА и 35 съответни по пол и възраст контроли с ЕХ, като не се установи статистически значима разлика между двете групи (Фигура 3). Възниква въпросът за причината, която може да обясни различието между нашето изследване и това на Fallo и сътр. Подобно на италианското проучване и анализът на нашите данни показва негативна корелация между адипонектин и HOMA- индекса, но в българското проучване HOMA-индекса не се различава между пациентите с ПА и ЕХ, докато в италианското – HOMA- индексът е по-висок при ПА в сравнение с ЕХ. Следователно адипонектинът е по-нисък при случаите с ПА, изследвани от Fallo и сътр., в рамките на установената повишена инсулинова резистентност в тази група. Нашите данни не показват разлика в инсулиновата резистентност между двете изследвани групи

групи, като по този начин не се потвърди хипотезата за нарушен въглехидратен метаболизъм при ПА в сравнение с ЕХ. В тази насока бяха и резултатите от извършения корелационен анализ, като не се намери статистически значима корелация между алдостерона и ИРИ или HOMA-индекса сред болните с ПА (Таблица 2). Както се очакваше, такава положителна корелация беше намерена между ИТМ и ИРИ, както и между ИТМ и HOMA-индекса.

Адипонектинът е пептид, произвеждан от адипоцитите, за който е установено участие в метаболизма на мастната тъкан, и негативна корелация със затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия при диабет и артериално налягане (4). Адипонектинът се счита за маркер за ендотелна дисфункция и се предполага, че ниските нива на адипонектин са свързани с развитие на атеросклероза при затлъстяване и съдови усложнения при АХ (13). По отношение на нивата на адипонектина при болни с ендокринна хипертония, данните са недостатъчни – при пациенти със

и в съгласие с това не намираме разлика и в нивата на адипонектина. Допълнително потвърждение е и установената от нас липса на корелация между адипонектина и алдостерона, докато при Fallo и сътр. такава е описана.

След анализа на показатели за инсулинова резистентност не се установи разлика между ПА и ЕХ като не се потвърждава диабетогенен ефект на ПА в сравнение с ЕХ. Нивата на адипонектин не се различават между двете изследвани групи, следователно не се потвърждава хипотезата, че ПА води до по-изразена ендотелна увреда в сравнение с ЕХ. Вероятно ендотелната дисфункция е характерна за състояния на повишено АН, но не е свързана с етиологията на АХ (есенциална или ендокринна).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Milliez P., X. Girerd, P.F. Plouin, J. Blacher, M.E. Safar, J.J. Mourad. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.,* 45, 2005, 8, 1249-50.

2. Матрозова Й., О. Steichen, Г. Кирилов, С. Захариева. Въглехидратни и липидни нарушения при първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония-сравнително проучване. *Ендокринология,* 13, 2008, 2, 75-83.

3. Vettor R., G. Milan, M. Rossato, G. Federspil. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther.,* 2005, 22 (Suppl 2), 3-10.

4. Goldstein B.J., R, Scalia. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.,* 2004, 89, 2563-2568.

5. Fallo F., P. Della Mea, N. Sonino, C. Bertello, M. Ermani, R. Vettor, F. Veglio, P. Mulatero. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.,* 20, 2007, 8, 855-61.

6. Lim P., E. Dow, G. Brennan, R. Jung, T. MacDonald. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *Journal of human hypertension,* 2000, 14, 311-315.

7. Mulatero P., M. Stowasser, K.C. Loh, C.E. Fardella, R.D. Gordon, L. Mosso, C.E. Gomez-Sanchez, F. Veglio, W.F. Young Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab,* 2004, 89, 1045-1050.

8. Doi S.A., S. Abalkhail, M.M. Al-Qudhaiby, K. Al-Humood, M.F. Hafez, K.A. Al-Shoumer. Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. *J Hum Hypertens.,* 20, 2006, 7, 482-9.

9. Matthews D.R., J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and ?-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia,* 1985, 28, 818-822.

10. Shamiss A., J. Carroll, T. Rosenthal. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypetens.,* 5, 1992, 1, 26-8.

11. Catena C., R. Lapenna, S. Baroselli, E. Nadalini, G. Colussi, M. Novello, G. Favret, A. Melis, A. Cavarape, L.A. Sechi. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.,* 91, 2006, 9, 3457-63.

12. Mosso L.M., C.A. Carvajal, A. Maiz, E.H. Ortiz, C.R. Castillo, R.A. Artigas, C.E. Fardella. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens.,* 25, 2007, 10, 2125-30.

13. Patel J.V., H.S. Lim, E.A. Hughes, G.Y.H. Lip. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *J Hum Hypertens., 2007,* 21, 1–4.

14. Fallo F., A. Scarda, N. Sonino, A. Paoletta, M. Boscaro, C. Pagano, G. Federspil, R. Vettor. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.,* 2004, 150, 339-344.

15. Delfini E., L. Petramala, C. Caliumi, D. Cotesta, G. De Toma, G. Cavallaro, G. Panzironi, D. Diacinti, S. Minisola, E. D'Erasmo, G.F. Mazzuoli, C. Letizia. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism,* 2007, 56, 30-6.

16. Rossi G.P., D. Sticchi, L. Giuliani, P. Bernante, S. Zavattiero, A.C. Pessina, G.G. Nussdorfer. Adiponectin receptor expression in the human adrenal cortex and aldosterone-producing adenomas. *Int J Mol Med.,* 2006, 17, 975-80.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Йоанна Матрозова

Клиничен център по Ендокринология и Геронтология
ул. Здраве 2, 1431 София
e-mail: jmatrozova@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Joanna Matrozova

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

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Addres for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист н опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са

the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials

разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

followed by the family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name off the chapter first, followed by "In:", full full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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 Scientiic and Technical Information,** *Ottava*
- **ВИНИТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ,** *Москва*
- **ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА,** *Киев*

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

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