

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVII, книжка 2, 2012

Съдържание

Оригинални статии

Цветалина Танкова

Съвременни препоръки за контрол на хипергликемията при захарен диабет тип 2 64

Обзори

Анна-Мария Борисова

Костна физиология – какво знаем днес (първа част) 78

Анна-Мария Борисова

Костна физиология – какво знаем днес (втора част) 86

**Цветалина Танкова, Невена Чакърова, Лилия Даковска, Илиана Атанасова,
Георги Кирилов, Красимир Калинов**

Предиктивна стойност на рискови фактори за прогресия на предиабет в захарен
диабет тип 2 92

А. Томова, Р. Робева

Нарушения във функцията на половата ос при мъже със затлъстяване 106

Указания за авторите 115

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)

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume XVII, number 2, 2012

Contents

Originale articles

Tsvetalina Tankova

Current Guidelines for the Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 64

Reviews

Anna-Maria Borissova

Bone Physiology – What we Know Today (first part) 78

Anna-Maria Borissova

Bone physiology – what we know today (second part) 86

***Tsvetalina Tankova, Nevena Chakarova, Lilya Dakovska, Iliana Atanassova,
Georgi Kirilov, Krasimir Kalinov***

Predictive Value of Risk Factors for the Progression from Prediabetes to Type 2 Diabetes 92

A. Tomova, R. Pobeva

Disturbances in Function of Gonadal Axis in Males with Obesity 106

Instructions to Authors 115

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)

Съвременни препоръки за контрол на хипергликемията при захарен диабет тип 2

Цветалина Танкова

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

Current Guidelines for the Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Tsvetalina Tankova

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

Резюме

В клиничната практика са въведени различни групи медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2, което прави сложен контрола на хипергликемията. Ето защо периодично се разработват и публикуват препоръки, които играят важна роля в избора на най-подходящите между множеството налични терапевтични средства. Необходимостта от нови препоръки, въпреки налични такива на различни национални и международни организации, възниква с оглед на появила се информация относно потенциални ползи/рискове, свързани с гликемичния контрол; данни относно ефективност и безопасност на някои нови групи медикаменти; оттегляне на някои средства от пазара; ограничения, наложени на някои препарати. Това наложи разработване на становище на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) за контрол

Abstract

A number of different classes of drugs have been introduced for the treatment of type 2 diabetes, thus the management of hyperglycemia has become increasingly complex. Clinical guidelines have been systematically developed and published to guide the clinicians in the selection of the most appropriate from the available therapeutic options. The need for new guidelines, despite the availability of a number of documents developed by different national and international organizations and societies, comes from the contemporary information on the benefits/risks of glycemic control, recent evidence concerning efficacy and safety of several new drug classes, and withdrawal and restriction of others. Therefore the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) have developed a statement on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes, which was published online on 19th April 2012 and in Diabetes

на хипергликемията при захарен диабет тип 2, което е публикувано онлайн на 19 април 2012г. и отпечатано в списание Diabetes Care през м. юни 2012г. Създадено е на базата на налични клинични доказателства, опита на авторите и мнението на водещи експерти. Препоръките са насочени към гликемичния контрол, но трябва да се имат предвид в рамките на цялостния мултифакторен подход за снижение на риска. Целта им е да се постави акцент върху разнообразния и прогресивен ход на захарния диабет, специфичната роля на всеки отделен медикамент, както и факторите, свързани с пациента и болестта, които са в основата на вземането на клинични решения. Най-важният акцент е поставянето на пациента в центъра на терапевтичния подход и съобразяване на лечението с неговите предпочитания, нужди и ценности. Представена е системна стратегия за медикаментозна терапия при захарен диабет тип 2, в която са включени всички налични терапевтични възможности – от начална към комбинирана двойна и тройна терапия, и към преминаване на инсулин. Отбелязано е, че метформин е оптималното средство на първи избор, освен в случаите с налични противопоказания. Данните относно избор на медикамент след метформин са ограничени. Комбинирана терапия с добавяне на 1-2 перорални или инжекционни средства е оправдана, като целта е да се сведат до минимум страничните ефекти, където е възможно. В крайна сметка, много пациенти ще имат нужда от инсулинова терапия, самостоятелно или в комбинация с други средства, за да поддържат гликемичния контрол. Посочена е необходимостта от избор на индивидуални цели на гликемичен контрол, съобразени с пациента.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет тип 2, препоръки, гликемичен контрол

Care in June 2012. The statement has been written incorporating the best available evidence and using the experience of the authors and the opinion of leading experts. The document refers to glycemic control; yet this clearly needs to be pursued within a multifactorial risk reduction approach. The intent is to focus on the variable and progressive nature of type 2 diabetes, the specific role of each drug and the patient and disease factors that drive clinical decision making. The most important message is to provide a patient-centered therapeutic approach respectful of the individual patient preferences, needs and values. A systematic implementation strategy in type 2 diabetes treatment is presented, including all available therapeutic options - from initial to dual and triple combination therapy, and transition to insulin. It is pointed out that metformin is the optimal first-line drug unless there are prevalent contraindications. After metformin, there are limited data to guide the selection of another drug. Combination therapy with an additional 1-2 oral or injectable agents is reasonable, aiming to minimize side effects where possible. Ultimately, many patients will require insulin therapy alone or in combination with other agents to maintain glucose control. The need for individual patient-centered glycemic targets is discussed.

KEY WORDS: type 2 diabetes, guidelines, glycemic control

Захарният диабет е признат за един от най-значимите здравни проблеми в световен мащаб. Засяга 3-10% от населението в различните гържави, като честотата му прогресивно нараства. Понастоящем по данни на Международната Диабетна Федерация в света има 366 милиона души със захарен диабет, като се очаква до 2030г. броят им да достигне 522 милиона (18). Около 90% от пациентите страдат от захарен диабет тип 2, като техният брой нараства драматично и добива размерите на пандемия. За съжаление болшинството от хората с диабет са с лош гликемичен контрол, а цената на лошия контрол е висока – усложнения, които водят до инвалидизиране на пациентите, намаляват продължителността на живота им и влошават качеството им на живот. Захарен диабет тип 2 е водеща причина за сърдечно-съдови заболявания, слепота, терминална бъбречна недостатъчност, ампутации и хоспитализации. Свързан е с повишен риск от злокачествени заболявания, когнитивни нарушения, хронични чернодробни заболявания и други инвалидизиращи състояния. Установено е, че поддържането на стойности на кръвната захар максимално близки до тези на хора без диабет има благоприятен ефект върху усложненията на заболяването. Ето защо ефективните терапевтични стратегии за от огромно значение.

В клиничната практика са въведени различни групи медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2, като над 50% от пациентите се нуждаят от два или повече препарата, за да постигнат гликемичен контрол. Клиничните препоръки играят важна роля в избора на най-подходящите между множеството налични медикаменти при захарен диабет тип 2.

През 2006г. е публикуван консенсус алгоритъм за контрол на хипергликемията при захарен диабет тип 2 на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD), създаден на базата на резултатите от клинични проучвания и съобразен с

опита на водещи експерти в областта на диабета (26). Целта е постигане и поддържане на стойности на кръвната захар максимално близки до тези на хора без диабет. Този консенсус алгоритъм е публикуван в две коригирани версии през 2008 и 2009 година, като последната разглежда наличните терапевтични подходи като добре валидирани и по-малко валидирани възможности (27,28). През 2011г. Международната диабетна федерация публикува алгоритъм за лечение на захарен диабет тип 2 и определя терапевтичните подходи като обичаен и алтернативен.

С навлизането на нови медикаменти в клиничната практика, контролът на хипергликемията при захарен диабет тип 2 става все по-сложен, като се имат предвид потенциалните странични ефекти на новите средства (5,6,31), както и противоречивите данни относно ползите от интензивния гликемичен контрол върху макросъдовите усложнения (14,25). С оглед на това много клиницисти са определено объркани относно оптималната терапия за своите пациенти. Това наложи разработване на становище на ADA и EASD за контрол на хипергликемията при захарен диабет тип 2, което е публикувано онлайн на 19 април 2012г. и отпечатано в списание *Diabetes Care* през м. юни 2012г. (19). Необходимостта от нови препоръки, въпреки налични такива на различни национални и международни организации (17,26-29,35), възниква поради появилата се информация относно потенциални ползи/рискове, свързани с гликемичния контрол, данните относно ефективност и безопасност на някои нови групи медикаменти (11), оттеглянето на някои средства от пазара, ограниченията, наложени на някои препарати и нарастващата необходимост от грижи, ориентирани към отделния пациент (13). Настоящото становище е разработено на базата на налични доказателства, опита на авторите и препоръки на водещи експерти. Препоръките са насочени към гликемичния контрол, но трябва да се имат предвид в рам-

ките на цялостния мултифакторен подход за снижение на риска. Има данни, че агресивният подход към сърдечно-съдовите рискови фактори (антихипертензивна, липидопонижаваща и антиагрегантна терапия, спиране на тютюнопушенето) е възможно да е свързан дори с по-големи ползи за пациентите. Последните клинични препоръки са по-малко прескриптивни и не са строго алгоритмични както предшестващите, и трябва да се имат предвид в контекста на нуждите, предпочитанията и поносимостта на всеки отделен пациент, тъй като индивидуализирането на лечението е крайъгълен камък на успеха (19). Целта им е да се постави акцент върху разнообразния и прогресивен ход на захарния диабет, специфичната роля на всеки отделен медикамент, както и факторите, свързани с пациента и болестта, които са в основата на вземането на клинични решения (6,14,20).

Подход, ориентиран към пациента

Препоръките, базирани на медицина на доказателствата, обичайно са генерирани след изследвания на селектирани популации от пациенти и не се отнасят до различните възможни терапевтични стратегии, както и до последователността на приложението на различните средства (36). При хроничните заболявания е необходимо осигуряване на подход, в центъра на който е самият пациент, и който е съобразен с неговите нужди, предпочитания и ценности. Пациентите са тези, които трябва да вземат окончателното решение относно промяната в начина на живот, и в известна степен по отношение на приеманите фармакологичните средства в условията на реалния живот. Въвличането на пациента в процеса на лечение е един от ключовите принципи на медицината, базирана на доказателства. В този споделен подход клиницистът и пациентът действат като партньори, взаимно обменящи информация и обсъждащи възможностите с цел

постигане на консенсус относно терапевтичния план. Включването на пациента в този процес стимулира придържането му към провежданата терапия (19).

Цели на гликемичния контрол

Международната диабетна асоциация препоръчва ниво на $HbA_{1c} < 6,5\%$ като критерий за добър гликемичен контрол (17). Американската диабетна асоциация препоръчва снижаване на HbA_{1c} под $7,0\%$ при болшинството от пациентите с цел редуциране на риска от микросъдови усложнения (3). По-ниско прицелно ниво на HbA_{1c} ($6,0-6,5\%$) се препоръчва при определени пациенти – с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно-съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията (2,20). По-високи прицелни стойности на HbA_{1c} ($7,5-8,0\%$) са подходящи за пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирани усложнения, множество съпътстващи заболявания, и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности въпреки интензивно обучение и приложение на ефективни дози на различни глюкозо-понижаващи препарати, включително и инсулин (20). Има доказателства от големи клинични проучвания за оценка на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет тип 2, че не всеки пациент има полза от агресивен контрол на кръвната захар. Оттук произтича необходимостта от индивидуализиране на терапевтичните цели (6,37). Основните фактори, които трябва да се имат предвид при определяне на цел за HbA_{1c} при отделния пациент са: отношение на пациента, очаквани усилия на пациента по отношение на терапията, потенциални рискове от хипогликемия, странични ефекти, давност на диабета, очаквана продължителност на живота, съпътстващи заболявания, установени съдо-

ви усложнения, финансови възможности, социална подкрепа. Трябва да се имат предвид желанията и ценностите на пациента, тъй като постигането на определено ниво на гликемичен контрол изисква негово то активно участие (1,13).

Съвременни терапевтични възможности

Промяната в начина на живот, включваща физическа активност и адекватен хранителен режим, е от изключително голямо значение в лечението на захарен диабет тип 2 (4). Всички пациенти трябва да бъдат обучени (индивидуално или групово) в тази насока още при поставяне на диагнозата на заболяването. Необходимо е, обаче, и периодично реобучение, интегрирано в цялостния терапевтичен подход. Умерената редукция на тегло (5–10%) допринася значимо за подобряване на гликемичния контрол. Препоръките относно хранителния режим трябва да са индивидуални и пациентите да бъдат насърчавани да консумират здравословни храни, съобразени с техните предпочитания и култура. Необходимо е да се препоръчва поне 150 минути умерена физическа активност седмично.

Метформин остава най-широко използваното средство на първа линия при захарен диабет тип 2. Счита се за неутрален по отношение на теглото при хронична употреба и не увеличава риска от хипогликемия. Има доказателства за сърдечно-съдови ползи при приложение на метформин.

Най-старата група перорални средства са *сулфонилурейните препарати (СУП)*, които са инсулинови секретозози. Те са ефективни по отношение на контрола на гликемията, но са свързани с умерено увеличаване на теглото и риск от хипогликемия. В клинични проучвания е установена вторична резистентност към СУП, която надвишава другите медикаменти, и се свързва с влошаване на бета-клетъчната дисфункция.

Краткодействащите инсулинови сек-

ретагози, *меглитиниди*, също стимулират освобождаването на инсулин, но са свързани с по-нисък риск от хипогликемия. Те изискват по-чест прием.

Тиазолидиндионите подобряват инсулиновата резистентност на нивото на скелетните мускули и намаляват чернодробната глюкозна продукция (22). Те не са свързани с риск от хипогликемия и имат по-траен дългосрочен ефект в сравнение със СУП и метформин. Пиоглитазон е показал умерен благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите инциденти като вторична крайна цел в голямо клинично проучване при пациенти с макросъдова болест (12). Напоследък пиоглитазон се свързва с възможен повишен риск от карцином на пикочния мехур (23). Страничните ефекти на тиазолидиндионите са увеличаване на тегло, загръжка на течности, водеща до отоци и/или сърдечна недостатъчност при преграждани пациенти, повишен риск от костни фрактури (12).

Инкретин-базираната терапия навлезе в клиничната практика през последните години. *GLP-1 рецепторните агонисти* имитират ефектите на ендогенния GLP-1, като стимулират инсулинова секреция по глюкозо-зависим начин, потискат секрецията на глюкагон от панкреаса, забавят изпразването на стомаха и намаляват апетита. Основното им предимство е загубата на тегло, която е умерена при болшинството пациенти, но при някои е доста изразена. Лимитиращ страничен ефект са гагенето и повръщането, особено рано в хода на лечението. *DPP-4 инхибиторите* повишават циркулиращите концентрации на активните GLP-1 и GIP (10). Основният им ефект е свързан с регулиране на инсулиновата и глюкагонова секреция; те са неутрални по отношение на теглото. Инкретин-базираните медикаменти не водят до хипогликемия.

Друга група медикаменти са *алфа-глюкозидазните инхибитори*, които се прилагат относително по-рядко в САЩ и Европа.

Те забавят резорбцията на въглехидратите в червата и имат странични ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, изразяващи се предимно във флатуленция.

Допаминовият агонист *бромокриптин* се прилага като антихипергликемично средство единствено в САЩ. Неговият механизъм на действие и роля в терапията не са изяснени.

Глюкозопонижаващата ефективност на неинсулиновите фармакологични средства се определя като:

- висока – за метформин, СУП, тиазolidиндиони, GLP-1 рецепторни агонисти – очаквано снижение на HbA_{1c} с 1,0–1,5% и
- по-ниска – за меглитиниди, DPP-4 инхибитори, алфа-глюкозидазни инхибитори, бромокриптин – снижение на HbA_{1c} с 0,5–1,0%.

По-старите лекарствени средства, обаче, са изследвани в клинични проучвания при пациенти с по-високи изходни стойности на HbA_{1c}, което е известно, че е свързано с по-голямо снижение на HbA_{1c}, независимо от прилаганата терапия. В сравнителни проучвания разликите между отделните медикаменти по отношение на гликемичния контрол са малки. Ето защо, факторите които определят избора на медикамент, обичайно са свързани с особеностите на пациента и препарата, като например честота на прием, странични ефекти, цена и други ползи.

Поради прогресивната бета-клетъчна дисфункция, характерна за захарен диабет тип 2, често се стига до лечение с *инсулин*. Важно е да се отбележи, че болшинството от пациентите съхраняват известна ендогенна инсулинова секреция дори в късните стадии на заболяването. Основният принцип на инсулинова терапия е постигане на максимално близък до нормалния гликемичен профил без неприемливо увеличаване на тежлото или риска от хипогликемия. Инсулиновата терапия трябва да е съобразена с конкретния пациент и да отговаря на неговите хранителни навици, физическа активност, преобладаващите отк-

лонения на кръвната захар, отчетени при провеждания самоконтрол; необходимо е да се отчита очакваното снижение на кръвната захар и удобството на инсулиновия режим в контекста на индивидуалните терапевтични цели.

Стратегия за медикаментозна терапия при захарен диабет тип 2

Начална терапия

Общоприето е, че метформин, освен в случаите с противопоказания или непоносимост, е предпочитаното и икономически най-изгодно средство на първи избор при захарен диабет тип 2 (26-29,35). Обичайно се назначава непосредствено или скоро след поставяне на диагноза на заболяването, особено при пациенти, при които с промяна в начина на живот не са постигнати или няма да бъдат постигнати прицелните нива на HbA_{1c}. Поради чести странични стомашно-чревни ефекти, метформин се назначава в ниска доза, която постепенно се увеличава. При пациенти с висок изходен HbA_{1c} (>9,0%) е малка вероятността да се постигнат целите на гликемичен контрол с монотерапия. Ето защо в такива случаи е оправдано започване директно с комбиниране на два медикамента. При пациенти с изразена хипергликемия – кръвна захар > 16,7–19,4 mmol/l или HbA_{1c} ≥10,0–12,0%, или с признаци на хипергликемия, може да се включи инсулин още от самото начало. Инсулинова терапия е задължителна при наличие на прояви на катаболизъм и при кетонурия. След овладяване на симптомите, преодоляване на глюкозната токсичност и стабилизиране на метаболитното състояние, е възможно редуциране на дозата или напълно преустановяване на инсулина и преминаване към неинсулинови антихипергликемични средства, най-често в комбинация.

Ако поради някаква причина не може да се използва метформин, трябва да се избере друго перорално средство, като например сулфонилуреен препарат, меглитинид,

пиоглитазон или DPP-4 инхибитор; в отделни случаи, когато редуцията на телесно тегло е важна цел на терапията, може да се предпочете начално лечение с GLP-1 рецепторен агонист. Може да се използват и други, по-рядко прилагани медикаменти, като например алфа-глюкозидазни инхибитори. Винаги при избора на терапия трябва да се отчитат предпочитанията и особеностите на пациента, склонността към странични ефекти, потенциалните рискове от увеличаване на теглото и от хипогликемия.

Преминаване към двойна комбинирана терапия

Ако само с монотерапия не се постигнат и поддържат прицелните нива на HbA_{1c} за период от около 3 месеца, трябва да се добави второ перорално средство (сулфонилуреен препарат, тиазолидиндион, DPP-4 инхибитор), GLP-1 рецепторен агонист или базален инсулин (6,26-28,35). Най-общо, всеки добавен втори медикамент е свързан с допълнително снижение на HbA_{1c} с около 1% (15). Ако не се постигне значимо снижение на кръвната захар, като се направи оценка и на придържането на пациента към лечението, този медикамент трябва да бъде преустановен и да се добави друг с различен механизъм на действие. Тъй като липсват дългосрочни сравнителни клинични проучвания относно ефективността на различните медикаменти, не могат да се дават препоръки за най-добро средство, което да се комбинира с метформин (21). Ето защо, предимствата и недостатъците на отделните медикаменти трябва да се анализират при конкретния пациент. Някои препарати водят до увеличаване на телесното тегло, което може да влоши инсулиновата резистентност. Изключение правят тиазолидиндионите, тъй като нарастването на теглото с тази група медикаменти е свързано с намаляване на инсулиновата резистентност. Няма сигурни доказателства за това, че увеличаването на теглото в рамки-

те на наблюдаваното при приложение на някои медикаменти, е свързано с неблагоприятни последици и повишен сърдечно-съдов риск; въпреки това е важно чрез оптимален подбор на медикаменти и титриране на дозата да се избягва ненужно наддаване на тегло. Трябва да се отчита и поносимостта към съответните медикаменти. Дори единични хипогликемии може да се окажат сериозен проблем, ако са тежки. Стомашно-чревните странични ефекти може да се понасят от някои пациенти, но не и от други. Загръжката на течности може да се превърне в клиничен или естетичен проблем. Рискът от костни фрактури е от особено значение при постменопаузални жени. Трябва да се отбележи, че цената на медикаментите също е от голямо значение при избора на глюкозо-понижаваща терапия в много страни; в страни с ограничени ресурси трябва да се избират по-евтини препарати. Трябва да се има предвид, обаче, че превенцията на хроничните усложнения на захарния диабет чрез постигане и поддържане на добър гликемичен контрол ще намали разходите за заболяването в дългосрочен план.

Преминаване към тройна комбинирана терапия

Някои клинични проучвания са установили предимства на добавянето на трети неинсулинов медикамент към комбинация от два препарата, с която не могат вече да се постигат целите на гликемичния контрол (34). На този етап, обаче, най-често се прибегва до инсулин. Тъй като захарен диабет тип 2 е свързан с прогресивна загуба на бета-клетъчна функция, много пациенти, особено тези с голяма давност на заболяването, ще се нуждаят от преминаване към инсулин, особено в случаите с HbA_{1c} > 8,5%, когато е малко вероятно да се постигне благоприятен ефект с добавянето на друг трети медикамент. При приложение на тройна комбинация, без включване на инсулин, пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван. Идеята при тройна-

та комбинирана терапия е да се използват медикаменти с различни и допълващи се механизми на действие. С увеличаване на броя на медикаментите нараства и възможността за поява на странични ефекти и лекарствени взаимодействия, за увеличаване на разходите, а това може да се отрази неблагоприятно на придържането на пациента към провежданата терапия. Предимствата, ползите и страничните ефекти на всеки нов медикамент трябва да бъдат обсъдени със самия пациент.

Преминане към инсулин

Большинството от пациентите не са склонни да започнат инжекционна терапия, но при условие, че тази терапия е необходима, с обучение и насърчаване на пациента, това може да се преодолее. Обичайно при започване на инсулинова терапия при захарен диабет тип 2 се предпочитат включване на базален инсулин, освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия и/или клинични признаци на хипергликемия. Базалният инсулин осигурява равномерно покритие с инсулин през цялото денонощие и контролира кръвната захар предимно чрез потискане на ендогенната чернодробна глюкозна продукция между храненията и през нощта. Обичайно се започва с ниска дневна доза на базален инсулин – 0,1–0,2 Е/кг тегло, въпреки че при тежки хипергликемии може да се прилагат по-високи дози – 0,3–0,4 Е/кг тегло. Режимът с базален инсулин е удобен за пациента. Може да се прилагат интермедиерен инсулин или дългодействащ инсулинов аналог, като аналозите са свързани с по-нисък риск от хипогликемия през нощта и с по-малко наддаване на тегло, но са по-скъпи. Большинството от пациентите със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от инсулин, се лекуват успешно само с базален инсулин. Когато, обаче, базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, а HbA_{1c} остава висок 3-6 месеца след включването му, трябва да се има

предвид добавяне на инсулин преди хранене (32). Така поради прогресивното намаляване на инсулиновия секреторен капацитет, някои пациенти се нуждаят и от бързодействащ инсулин или инсулинов аналог, с които се осигурява по-добър контрол на постпрандиалната кръвна захар. Най-точно и гъвкаво покритие на прандиалните инсулинови нужди се постига с базално-болуспен режим, включващ добавяне на бързодействащ инсулин/аналог към базалния инсулин. Може да се приложи стъпаловиден подход, при който първоначално се добавя само една инжекция прандиален инсулин преди храненето, което води до най-голямо покачване на постпрандиалната кръвна захар – често, но не винаги, това е вечерята. Впоследствие може да се добави и втора инжекция преди друго хранене, свързано с по-изразено покачване на кръвната захар, а по-късно може да се има предвид и трета инжекция на бързодействащ инсулин/аналог (33). Въпреки че титрирането на базалния инсулин става на базата на кръвната захар на гладно независимо от общата дневна доза, когато тази доза надвиши 0,5Е/кг тегло, и особено ако достигне 1Е/кг тегло, също трябва да се включи прандиален инсулин с цел овладяване на глюкозните екскурзии след хранене. При пациенти с по-висок HbA_{1c} (>9,0%) може да се обсъди двукратно приложение на инсулинова смес. При сравнение на режим с инсулинови смеси с режим само с базален инсулин, обичайно се установява по-голямо снижение на HbA_{1c} с инсулиновите смеси, но често с цената на повече хипогликемии и по-голямо покачване на теглото. Недостатък на тази схема е невъзможността за титриране на бързодействащия и дългодействащия инсулин поотделно в готовата смес. Тази схема не е гъвкава, но може да е подходяща за пациенти, които се хранят редовно, и които се нуждаят от по-опростен режим след етапа само с базален инсулин.

Основни изводи от сравнителни проучвания с инсулин при захарен диабет тип 2

- Всеки инсулин ще снижи нивото на кръвната захар и HbA_{1c}.
- Всички инсулинови препарати са свързани с известно покачване на телното и с известен риск от хипогликемия.
 - По-високите дози на инсулина и по-агресивното титриране на дозата са свързани с по-ниско ниво на HbA_{1c}, но често с по-голяма вероятност за странични ефекти.
 - Най-общо, дългодействащите инсулинови аналози намаляват честотата на нощните хипогликемии, а бързодействащите аналози снижават постпрандиалните глюкозни екскурзии в по-голяма степен в сравнение със съответните човешки инсулинови препарати, но аналозите не водят до значимо по-голямо снижение на HbA_{1c}.

Метформин обичайно остава в терапията след включване на базален инсулин, като редица проучвания са установили по-малко наддаване на тегло при комбинирана терапия на инсулин и метформин. При приложение на базален инсулин, продължаването на секретазите може в някои случаи да подобри гликемичния контрол. Инсулиновите секретазози, обаче, трябва да се преустановят при включване на прандиален инсулин в терапевтичната схема. Тиазолдиндионите трябва да се прилагат в редуцирана доза или да бъдат преустановени при започване на инсулин с цел да се избегне появата на отоци и прекомерно покачване на телното, въпреки че при някои пациенти с големи инсулинови нужди и тежка инсулинова резистентност, те могат да помогнат за снижение на HbA_{1c} и за редуциране на инсулиновата доза. Има данни относно благоприятен ефект при комбиниране на инкретин-базиран препарат с базален инсулин (8). Трябва, обаче, да се има предвид и цената на тези по-сложни терапевтични режими.

Фактори, които оказват влияние върху избора на терапия при захарен диабет тип 2

Възраст

При пациенти на възраст над 65 години по-често са налице атеросклеротична болест, намалена бъбречна функция, множеството съпътстващи заболявания; намалена е очакваната продължителност на жи-

вота, особено при наличие на хронични усложнения. Много възрастни пациенти са изложени на риск от странични ефекти поради полипрагмазия. При възрастни хора хипогликемията може да доведе до неприятни последици – падания, фрактури. Ето защо при целните стойности на HbA_{1c} при възрастни с дългогодишен и усложнен захарен диабет тип 2 трябва да са по-високи – 7,5–8,0%. При избора на медикамент при възрастни трябва да се имат предвид безопасността на препарата, особено в насока на риск от хипогликемия, както и наличието на сърдечна недостатъчност, нарушена бъбречна функция, костни фрактури и лекарствените взаимодействия. Предпочитат се медикаменти, които са свързани с по-нисък риск от хипогликемия. За разлика от възрастните пациенти, при пациентите с очаквана по-голяма продължителност на живота, съществува риск от развитие на съдови усложнения с времето. Поради това при тях се препоръчват по-ниски прицелни стойности на HbA_{1c} – 6,5-7,0% и по-стриктен контрол на телното тегло, артериалното налягане и липидите с цел превенция или отлагане на развитието на усложнения. Обичайно се налага провеждане на комбинирана терапия, ранното включване на която е от изключително значение за модифициране на хода на заболяването и запазване на качеството на живот.

Телно тегло

Над 80% от пациентите със захарен диабет тип 2 са с наднормено телно

тегло или затлъстяване. Промяната в начина на живот, свързана с относително малка редукция на тегло, може да доведе до подобрене на гликемичния контрол и сърдечно-съдовите рискови фактори при тях. Въпреки, че се смята, че инсулиновата резистентност е водещ патогенетичен механизъм при пациентите със затлъстяване, те реално имат сходна степен на бета-клетъчна дисфункция с по-слабите пациенти. Вероятно поради това, тези пациенти в по-голяма степен се нуждаят от комбинирана терапия (20). Метформин обичайно се препоръчва в клиничната практика при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване, но той е толкова ефективен и при слаби хора с диабет тип 2. От друга страна, тиазолидиндионите са по-ефективни при пациентите с по-висок ИТМ, въпреки че приложението им е свързано с увеличаване на теглото, което ги прави парадоксално по-малко атрактивна възможност в тези случаи. GLP-1 рецепторните агонисти водят до снижение на телесното тегло, което може да е значимо при някои пациенти. DPP-4 инхибиторите се приемат за неутрални по отношение на телесното тегло. Бариаатричната хирургия е особено популярна в някои страни при високостепенно затлъстяване. При слаби пациенти трябва да се мисли и за латентен аутоимунен диабет при възрастни (LADA), бавно прогресираща форма на захарен диабет тип 1. Тези пациенти обичайно при изявата на заболяването са с умерена хипергликемия и реагират на перорални средства, но рязко изявяват по-тежка хипергликемия и се нуждаят от интензифицирана инсулинова терапия (9). Изследването на островноклетъчни антители (GAD65, IA2) е изключително важно за поставяне на точна диагноза и за своевременно преминаване към инсулинова терапия.

Съпътстващи заболявания

С оглед на високия процент пациенти със захарен диабет тип 2, които развиват атеросклероза, оптималните терапевтични стратегии за хората с наличие или с по-

вишен риск от коронарна болест на сърцето са изключително важни. Тъй като хипогликемията може да обостри миокардната исхемия и да предизвика аритмия (30), медикаменти, свързани с повишен риск от хипогликемия, трябва по възможност да се избягват. Ако, обаче, употребата им е наложителна с оглед постигане на оптимален гликемичен контрол, пациентите трябва да бъдат обучени да сведат до минимум този риск. Поради възможни ефекти върху калиевите канали на сърцето, има съобщения, че някои сулфонилурейни препарати задълбочават миокардната исхемия чрез ефекти върху исхемичното прекодиционирание, но реалната клинична значимост на този ефект не е доказана. Метформин има редица кардиопротективни ефекти и е полезно средство при коронарна болест на сърцето. В едно клинично проучване е установено, че пиоглитазон намалява умерено големите сърдечно-съдови инциденти при пациенти с установена макросъдова болест. Той също трябва да се има предвид, освен в случаите на сърдечна недостатъчност (12). В предварителни съобщения е посочено, че инкретин-базирана терапия с GLP-1 рецепторни агонисти и DPP-4 инхибитори се свързва с подобрене на сърдечно-съдовия риск, но засега няма данни от дългосрочни проучвания за клинични резултати в тази насока. Има данни, че алфа-глюкозидазните инхибитори (16) и бромокриптин могат да редуцират сърдечно-съдовите инциденти.

Захарният диабет често се съчетава със сърдечна недостатъчност (24). В тези случаи трябва да се избягват тиазолидиндионите. Метформин по-рано се считаше за противопоказан при сърдечна недостатъчност, но понастоящем може да се използва при условие, че камерната дисфункция не е тежка, ако сърдечно-съдовият статус на пациента е стабилен и бъбречната функция е нормална. В ход са проучванията относно сърдечно-съдови ефекти на инкретин-базираната терапия, вкл. ефекти върху камерната функция.

Бъбречните заболявания са чести при

захарен диабет тип 2, като умерено и тежко увреждане на бъбречната функция (ГФ <60 ml/min) се среща в около 20–30% от случаите. Пациентите с прогресивна бъбречна дисфункция са с повишен риск от хипогликемия, тъй като инсулинът, до известна степен някои инкретини, както и пероралните средства с бъбречна екскреция се елиминират по-бавно. Това налага редуциране на дозата на съответните медикаменти, съобразяване с противопоказанията, а и потенциалните последици (хипогликемия, задръжка на течности и др.) налагат внимателна оценка. Метформин се елиминира през бъбреците и при пациенти с бъбречна недостатъчност са описани случаи на лактацидоза. Препоръките на NICE във Великобритания, базирани на медицина на доказателствата, позволяват приложение на метформин до ГФ 30 ml/min, като препоръчват редуциране на дозата при спадане на ГФ под 45 ml/min (29). Повечето инсулинови секретагози имат значим бъбречен клирънс, с изключение на репаглинид и натеглинид, поради което рискът от хипогликемия при приложението им е по-висок при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Глибенкламид има продължително действие и активни метаболити, поради което трябва да бъде избягван при тези пациенти. Пиоглитазон не се елиминира през бъбреците, поради което няма ограничения за приложението му при хронично бъбречно заболяване; трябва да се има предвид, обаче, задръжката на течности при приложението му. От DPP-4 инхибиторите – ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин имат бъбречно елиминирание, поради което при напреднало бъбречно заболяване трябва да се има предвид редуциране на дозата. Линаглиптин прави изключение, тъй като се елиминира ентерохепатално. Екзенатид е противопоказан при 4-5 степен на хронично бъбречно заболяване (ГФ<30 ml/min), тъй като се елиминира през бъбреците. Безопасността на лираглутид не е установена при хронично бъбречно заболяване, макар, че фармакокинетични проучвания са уста-

новили, че в тези случаи не се повлиява нивото на медикамента, тъй като той не се нуждае от бъбречна функция за клирънса си. По-тежкото увреждане на бъбречната функция е свързано със забавено елиминирание на всички инсулинови препарати, което налага внимателно титриране на дозата и се очаква удължаване на профила на действие.

Пациентите със захарен диабет тип 2 често имат стеатоза на черния дроб, както и други форми на *чернодробно увреждане*. Има данни, че пиоглитазон има благоприятен ефект при чернодробна стеатоза (1). Той не трябва да се прилага при активно чернодробно заболяване или при ниво на ALAT над 2,5 пъти горната граница на нормата. Сулфонилурейните препарати рядко могат да предизвикат повишение на чернодробните ензими. При чернодробни заболявания могат да се прилагат меглитиниди. При тежко чернодробно увреждане инсулиновите секретагози трябва да се избягват, тъй като са свързани с повишен риск от хипогликемия. При пациенти с леко чернодробно увреждане може да се назначава инкретин-базирана терапия, освен в случаите на съпътстваща анамнеза за панкреатит. Няма противопоказания за приложение на инсулин при чернодробно увреждане.

Хипогликемия

Тъй като хипогликемията се среща по-рядко при захарен диабет тип 2 в сравнение със захарен диабет тип 1, обичайно този проблем се пренебрегва. На базата на данните от големи клинични проучвания напоследък се обръща все по-голямо внимание на хипогликемиите с оглед на появилите се данни за мозъчна дисфункция при пациентите с чести епизоди. В проучването ACCORD е установено, че честотата на леките и тежки хипогликемии е 3 пъти по-висока при интензивно лекуваната група в сравнение с конвенционално лекуваната група. Остава, обаче, неизяснен въпросът дали хипогликемията е била причината за повишената смъртност в интензивната група (7). Ясно е, обаче, че хипогликемията

е по-опасна при възрастни и че настъпва по-често при снижаване на прицелните гликемични нива. Хипогликемията може да доведе до аритмии, до инциденти и падания, виене на свят, обърканост или инфекции (например аспириране по време на сън, водещо до пневмония). Хипогликемията често е причина за смърт, но не винаги се съобщава в такива случаи. Други последици на честата хипогликемия са невъзможност за работа, както и несигурност на пациента да живее независимо. Поради това, при пациентите с повишен риск от хипогликемия трябва да се подбират медикаменти, които не са свързани с риск от хипогликемия и в тези случаи прицелните гликемични нива трябва да бъдат по-умерени.

Разполагаме с разнообразни съвременни терапевтични възможности при захарен диабет тип 2, които винаги трябва да бъдат прилагани в рамките на подход, в центъра на който е пациентът. Необходимо е провеждане на сравнителни проучвания за оценка на ефективността на отделните групи медикаменти по отношение не само на гликемичния контрол, но и на качеството на живот, избягването на късните усложнения, особено сърдечно-съдовите заболявания (13). Друга много важна страна на терапията е продължителността и трайността на ефективността, често отдавана на съхранението на бета-клетъчната функция.

Основни препоръки при лечение на захарен диабет тип 2

- Гликемичните цели и глюкозо-понижаващата терапия трябва да са индивидуализирани.
- Хранителният режим, физическата активност и обучението остават основата на всеки терапевтичен подход при захарен диабет тип 2.
- Метформин е оптималното средство на първи избор, освен в случаите с налични противопоказания.
- Данните относно избор на медикамент след метформин са ограничени. Комбинирана терапия с добавяне на 1-2 перорални или инжекционни средства е оправдана, като целта е да се сведат до минимум страничните ефекти, където е възможно.
- В крайна сметка, много пациенти ще имат нужда от инсулинова терапия, самостоятелно или в комбинация с други средства, за да поддържат гликемичния контрол.
- Всички решения относно лечението трябва да се вземат, когато е възможно, съвместно с пациента и да са съобразени с неговите предпочитания, нужди и ценности.
- Приемливо снижение на сърдечно-съдовия риск трябва да е основна цел на терапията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Ahmed M.H., C.D. Byrne.** Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*, 11, 2009, 188–195.

2. **Akalin S., K. Berntorp, A. Ceriello et al;** Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*, 63, 2009, 1421–1425.

3. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care*, 34(Suppl. 1), 2011, S11–S61.

КНИГОПИС/REFERENCES

4. **Anderson J.W., C.W. Kendall, D.J. Jenkins.** Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr*, 22, 2003, 331–339.
5. **Bergenstal R.M., C.J. Bailey, D.M. Kendall.** Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med*, 123, 2010, 374e 9-374e18.
6. **Blonde L.** Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*, 123(Suppl.), 2010, S12–S18.
7. **Bonds D.E., M.E. Miller, R.M. Bergenstal et al.** The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 340, 2010, b4909.
8. **Buse J.B.** Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 2011, 67–68.
9. **Davis T.M., A.D. Wright, Z.M. Mehta et al.** Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*, 48, 2005, 695–702.
10. **Deacon C.F.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*, 13, 2011, 7–18.
11. **DeFronzo R.A.** Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med*, 123(Suppl.), 2010, S38–S48.
12. **Dormandy J.A., B. Charbonnel, D.J. Eckland et al.;** PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 366, 2005, 1279–1289.
13. **Glasgow R.E., M. Peeples, S.E. Skovlund.** Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care*, 31, 2008, 1046–1050.
14. **Greenfield S., J. Billimek, F. Pellegrini et al.** Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med*, 151, 2009, 854–860.
15. **Gross J.L., C.K. Kramer, C.B. Leit?o et al.;** Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network metaanalysis. *Ann Intern Med*, 154, 2011, 672–679.
16. **Hanefeld M., F. Schaper. Acarbose:** oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6, 2008, 153–163.
17. **IDF Clinical Guidelines Task Force.** Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, *International Diabetes Federation*, 2005
18. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2011.
19. **Inzucchi S.E., R.M. Bergenstal, J.B. Buse et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35, 2012, 1-16.
20. **Ismail-Beigi F., E. Moghissi. M. Tiktin et al.** Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*, 154, 2011, 554–559.
21. **Karagiannis T., P. Paschos, P. Paletas et al.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 344, 2012, e1369.
22. **Lamanna C., M. Monami, N. Marchionni et al.** Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: ametaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 13, 2011, 221–228.
23. **Lewis J.D., A. Ferrara, T. Peng et al.** Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 34, 2011, 916–922.
24. **Masoudi F.A., S.E. Inzucchi.** Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol*, 99, 2007, 113B–132B.
25. **Matthews D.R., A. Tsapas.** Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 5, 2008, 216–218.
26. **Nathan D.M., J.B. Buse, M.B. Davidson et al.** Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 49, 2006, 8, 1711-1721.
27. **Nathan D.M., J.B. Buse, M.B. Davidson et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 31, 2008, 1, 173-175.
28. **Nathan D.M., J.B. Buse, M.B. Davidson et al.** American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 52, 2009, 1, 17-30.

29. **NICE.** Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guideline 87. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2011.

30. **Nordin C.** The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*, 53, 2010, 1552–1561.

31. **Nyenwe E.A., T.W. Jerkins, G.E. Umpierrez et al.** Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 60, 2011, 1–23.

32. **Owens D.R., S.D. Luzio, C. Sert-Langeron et al.** Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab*, 13, 2011, 1020–1027.

33. **Raccach D.** Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 10(Suppl. 2), 2008, 76–82.

34. **Roberts V.L., J. Stewart, M. Issa et al.** Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*, 27, 2005, 1535–1547.

35. **Rodbard H.W., P.S. Jellinger, J.A. Davidson et al.** Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*, 15, 2009, 540–559.

36. **Smith R.J., D.M. Nathan, S.A. Arslanian et al.** Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2010, 1566–1574.

37. **Turnbull F.M., C. Abaira, R.J. Anderson et al.** Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, 2009, 2288–2298.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Цветалина Танкова
Клиника по Диабетология, Клиничен Център
по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: tankova@iname.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova
Department of Diabetology, Clinical Center of
Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: tankova@iname.com

Костна физиология – какво знаем днес (първа част)

Анна-Мария Борисова

Клиничен център по ендокринология, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София

Bone Physiology – What we Know Today (first part)

Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Резюме

Остеобластите (OB) и адипоцитите имат общ прекурсор - mesenchymal stem cell (MSC). При наличие на необходимите растежни фактори, хормони и в подходяща среда MSC може да се диференцира в OB, а във всички останали случаи MSC се диференцира в адипоцит, хондроцит, фибробласт, миоцит и т.н.

Другите основни костни клетки са остеоцитите, спящите клетки и остеокластите. Всички те участват в процеса на костно ремоделиране. За нормално протичане на този процес освен костните клетки значима роля играят редица хормони (естрогени, андрогени, PTH), цитокини (RANKL / RANK / OPG), локални фактори (BMP, TGF-beta, FGFs). Значение за ремоделирането играе и механичното натоварване чрез Wnt-сигнализиращата система, ко-рецептора му LRP5, Sclerostin.

Свързаната с възрастта костна загуба е вторият феномен на бавно и непрекъснато намаляване в активността за костно

Abstract

Osteoblasts (OB) and adipocytes originate from a common precursor – the mesenchymal stem cell (MSC). MSC differentiate into adipocytes and osteoblasts in numerous steps in the presence of several growth factors and hormones. The other bone cells are osteocytes, lining cells and osteoclasts. They participate in bone remodeling process. For normal bone remodeling significant role have bone cells, hormones (estrogens, androgens, PTH), cytokines (RANKL / RANK / OPG), local factors (BMP, TGF-beta, FGFs). Mechanical load is an important factor for bone remodeling by Wnt-signaling system, own co-receptor LRP5 and Sclerostin.

Aging plays role in slowly bone loss independently sex hormone deficit.

An aging bone has three main features:

- elevated osteoclastogenesis
- reduced osteoblastogenesis
- increased bone marrow adipogenesis

The oxidative stress increase with aging. OB-precursors are more sensitive to oxidative

формирани, независимо от дефицита на секс-хормони.

Остаряващата кост има три основни характеристики:

- Повишена остеокластогенеза
- Намалена остеобластогенеза
- Повишена костно-мозъчна адипогенеза

С остаряването нараства оксидативния стрес. ОВ-прекурсори са по-чувствителни на оксидативния стрес в сравнение с адипоцитните-прекурсори.

Кривата за диференциация на костно-мозъчните клетки се измества предимно към адипоцити. Тези промени водят до формиране на жълт костен мозък и до намаление на костната маса.

Повишените познания за механизмите, които лежат в основата на дефектното костно формиране с напредване на възрастта и с настъпване на менопаузата, дават основата за откриване на нови терапевтични възможности. С тях ще се подкрепят остеобластогенезата и ще се противодейства на дефектното костно формиране и костната загуба свързани с напредване на възрастта.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: костни клетки, хормони, цитокини, растежни фактори

stress than adipocyte precursors. This is demonstrated by a shift of the differentiation of bone marrow cells predominantly in adipocytes. These changes lead to yellow bone marrow and reduced bone mass.

Accumulation of knowledge for mechanisms of the disturbed bone modeling with aging and postmenopause, may lead to the development of novel therapeutic approaches that promote osteoblastogenesis to counteract the defective bone formation and bone loss related to aging.

KEY WORDS: bone cells, hormones, cytokines, growth factors

Мезенхимната стем клетка може да се диференцира в остеобласт (ОВ). Той синтезира новия костен матрикс и след като приключи този процес ОВ има три възможности (2):

1. заравяне в матрикса и формиране на остеоцити
2. диференциране в клетки на костната повърхност така наречените „спящи клетки“
3. апоптоза

Остеоцитите се свързват помежду

си и със спящите клетки на костната повърхност чрез израстъци, които формират мрежа от каналчета (фигура 1). Задачи на остеоцитите:

- улавяне и предаване на сигнали от механично натоварване върху скелета чрез секреция на sclerostin и други молекули;
- улавяне на микроувреди и координиране на планирано костно ремоделиране;
- продукция на субстанции за фосфатната хомеостаза и за контрол на минерализацията – Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) (1).

Задачи на спящите клетки:

□ регулация движение на минерални йони към и от костния екстрацелуларен флуид

□ диференциация към ОВ в отговор на механично натоварване или стимулация от РТН

Остеокластогенеза

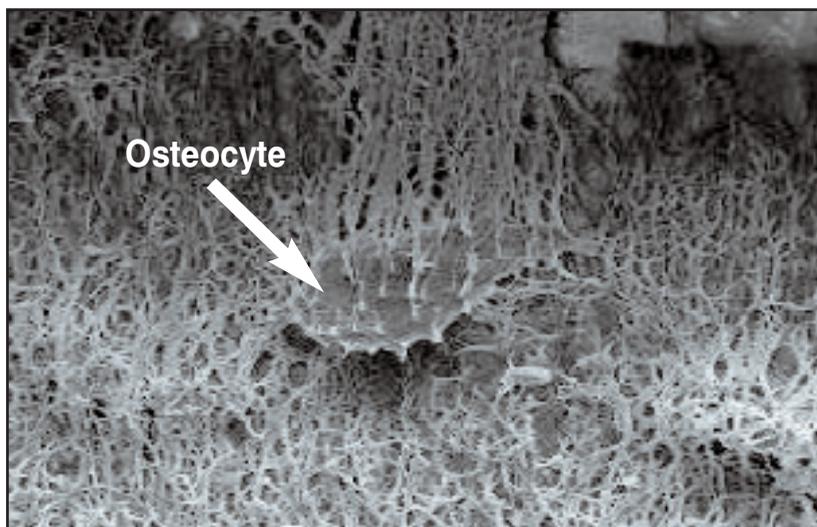
Транскрипцията на фактор Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) подтиква хемopoетичните стем клетки да се насочат към общия прогенитор за макрофаги и ОС (CFU-M). Експресията на RANK върху пре-Остеокластната повърхност и взаимодействието с RANKL е спусъка за клетъчно сливане и формиране на Остеокласти (ОС). Зрелите ОС могат да резорбират кост (4).

Активният ОС атакува костта чрез $\alpha 5/\beta 3$ integrin ресептор. Формира се тънка светла зона, следва секреция на солна киселина и протеолитични ензими като Cathepsin K. Киселината разтваря костния минерал, а Cathepsin K разгражда колагена. Така се оформя резорбционна кухина, фигура 2 (1).

Регулация на костната резорбция

ОС формиране, активиране и резорбция зависят от свързването на RANKL за RANK и от активността на M-CSF.

□ RANKL е задължителен за формирането на ОС;



Фигура 1. Остеоцити (1) **Figure 1.** Osteocytes (1)

□ M-CSF е необходим за пролиферацията, диференциацията и преживяването на ОС-прекурсори, но е крайно необходим за преживяването на ОС.

RANKL и M-CSF се произвеждат от:

□ костно-мозъчните стромални клетки;

□ ОВ;

□ високоактивни Т-клетки (при възпаление);

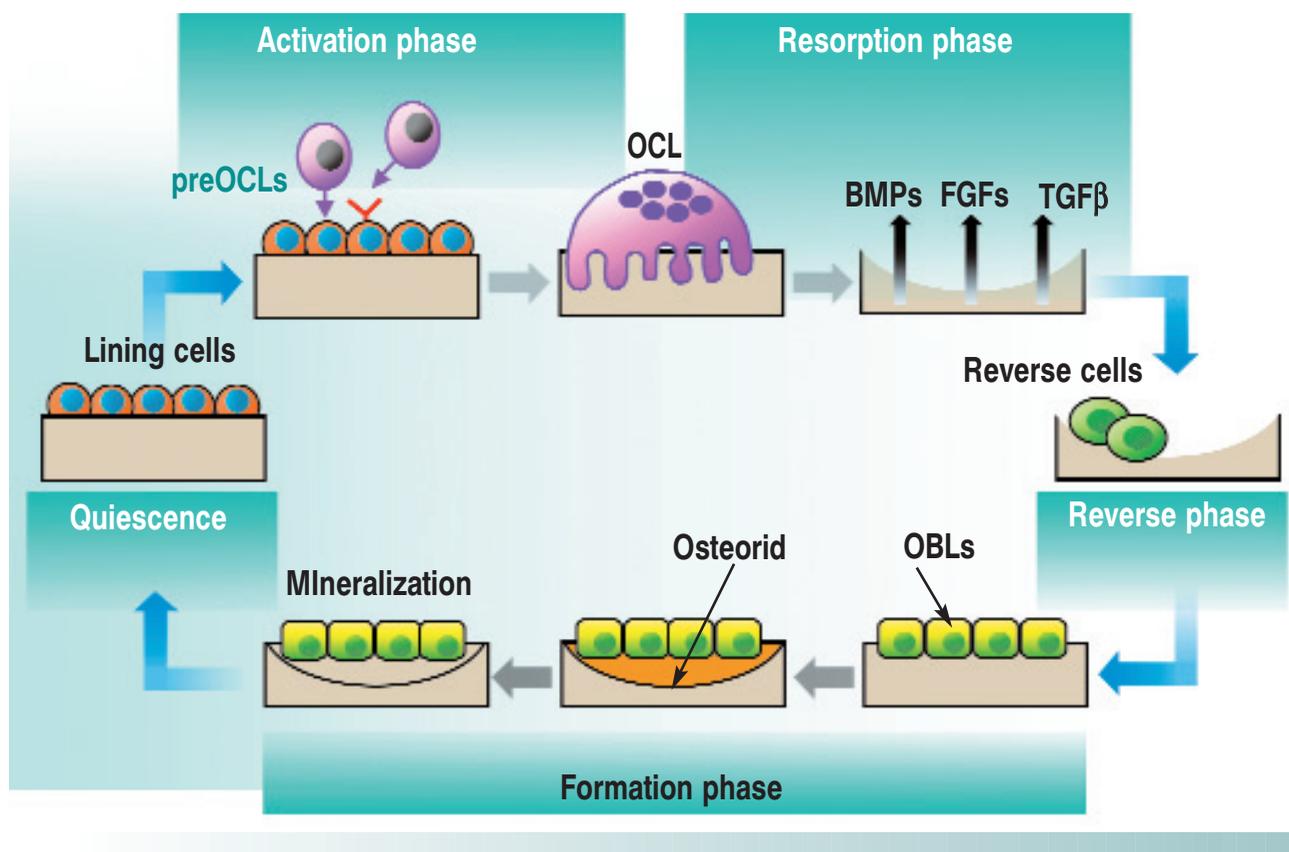
Нормално ОВ произвежда и OPG, протеин свързващ RANKL. С това се предотвратява свързването на RANKL за RANK. OPG предотвратява костната резорбция.

Фази на костно ремоделиране (фигура 3):

1. Фаза на активация: Костното ремоделиране стартира с активиране на спящите клетки, с което се повишава



Фигура 2. Активен остеокласт (1) **Figure 2.** Active osteoclast (1)



Фигура 3. Фази на костно ремоделиране (4) **Figure 3.** Phases of bone remodeling (4)

експресията на RANKL. Той взаимодейства с рецептора си RANK и се активира ОС.

2. Фаза на резорбция: ОС резорбират кост, при което се освобождават фактори депонирани в костния матрикс – Bone Morphogenetic Protein (BMP), Transforming Growth Factor-beta (TGF- β), Fibroblast Growth Factors (FGFs). Те набират ОБ в същата резорбирана зона.

3. Фаза на формиране: Веднъж установил се в зоната, ОБ започва производството на нов костен матрикс и начална минерализация (4).

Възстановителна фаза на костното ремоделиране

Това е преходната фаза от резорбция към формиране и зависи от куплирането на процеса като прекурсорите на ОБ трябва да се намират в зоната, която току-що е била резорбирана.

Сигнализицията за куплирането на ОБ-ОС се реализира от:

- Transforming growth factor-beta – освобождава се от матрикса и се активира по време на костната резорбция;

- Sphingosine-1-phosphate – освобождава се от ОС и действа върху прекурсорите на ОБ като подтиква диференциацията им;

- EphrinB2 и EphB4 – експресират се от ОБ и ОС, с което се инхибира резорбцията и се стимулира формирането на кост.

Куплирането на формирането и резорбцията на костта е абсолютно задължително за поддържане на костната здравина. Декуплирането на резорбцията с формирането може да доведе до болестно състояние – остеопороза.

Костното ремоделиране се регулира от многобройни фактори:

- механично натоварване;
- системни фактори (хормони);
- локални фактори;

Механична регулация на костното ремоделиране

Механичното натоварване има позитивен ефект върху нетната костна маса като инхибира резорбцията и стимулира формирането. Свърхнатоварването води до микроувреди и обратното стимулира деграцията на увредената костна зона.

Остеоцитите имат способността да улавят механични сигнали и да отговарят на механични натоварвания чрез освобождение на локални регулаторни фактори - sclerostin, простагландини, азотен окис, които повлияват активността на околните клетки.

Мрежата от остеоцити е като сензор и реализира транспорта на:

- O₂
- храна
- сигнали

Костното формиране зависи от сигнализиращата система Wnt (Wnt сигнализиращ път), която действа чрез ко-рецептора Low density Lipoprotein Receptor-related Protein 5 (LRP5) за увеличение на диференциацията на ОВ и на костното формиране. LRP5 свързва многобройни лиганди, които регулират широк кръг процеси по различни механизми – например инсулиновата секреция, липопротеинния клирънс, костното формиране.

LRP5 регулира синтеза на серотонин от ентерохромафинните клетки в стомашно-чревния тракт и той се освобождава в циркулацията. В кръвта серотонинът се изземва главно от тромбоцитите и само около 10-12% остава свободен извън тези клетки. Нивото на свободния серотонин се повишава при патологични условия и намалява ОВ пролиферация и костно формиране чрез специфичен сигнален път (Htrb-CREB). Така се реализира връзката стомашно-чревен тракт-кост и това подсказва потенциалните молекулни цели за бъдеща терапевтична интервенция (5).

Sclerostin (произведен от остеоцитите) инхибира свързването на Wnt с рецептора му LRP5 и така Sclerostin намалява костното формиране. Механичните натоварвания и

PTH повишават костното формиране чрез инхибиция продукцията на Sclerostin от остеоцитите. С приложението на анти-склеростинови антитела може да се повиши костното формиране и костната маса.

PTH играе ключова роля в регулацията на минералната хомеостаза и костното ремоделиране. Главната функция на PTH е регулация на серумната Ca концентрация. При хипокалцемиа, доловена от Ca-чувствителния рецептор (CaSR) върху паращитовидните жлези, серумното ниво на PTH нараства и обратното.

Минерална хомеостаза – роля на PTH

PTH действа върху бъбреците за реабсорбция на Ca от тубулите и за повишаване продукцията на 1,25(OH)D, с което се повишава абсорбцията на Ca в червата.

PTH повишава костния turnover в скелета и повишава костното формиране по различни пътища:

- угължава живота на ОВ;
- намалява апоптозата на ОВ;
- увеличава пролиферацията на ОВ-прекурсори;
- инхибира продукцията на Sclerostin от остеоцитите;

Интермитентното приложение на PTH повишава костното формиране при болни с остеопороза (3). На клетъчно ниво се случват следните събития:

PTH действа върху ОВ чрез активиране на протеинкиназа А (protein kinase A), която фосфорилира ОВ транскрипционния фактор Runx2. Той обратното upregulate експресията на ОВ гени.

PTH активира екстрацелуларно mitogen-activated protein kinase (MAPK), която подтиква пролиферацията, диференциацията и преживяването на ОВ.

PTH повишава експресията на растежни фактори (FGF, IGF-1, TGF-?), които повишават остеобластогенезата.

Трайно повишеният PTH стимулира ОС костна резорбция по различни механизми, включително и чрез повишена експресия на RANKL от ОВ.

Системна регулация на костното ремоделиране – естрогени и андрогени

След менопаузата естрогените рязко намаляват и само малки количества естрогени се произвеждат в периферните тъкани в резултат на метаболитна конверсия на тестостерона до:

- естроген чрез *aromatase*, член на групата ензими на микрозомалния цитохром P-450;

- *dihydrotestosterone* чрез *5 α -reductase*;

Естрогените играят ключова роля в регулацията на здрава кост при мъже чрез ароматизация на тестостерона и адrenalните андрогени в периферните тъкани. Тестостеронът може да регулира костната маса и търновер директно чрез андрогенен рецептор. Секс-хормоните имат директен ефект върху костните клетки и участват в регулацията на костното ремоделиране чрез:

- модуляция експресията на RANK/RANKL / OPG;

- регулация на продукцията на цитокини (IL-1, TNF, M-CSF) от клетките на имунната система;

Менопаузата е модел на естрогенен дефицит. При естрогенен дефицит настъпват следните промени:

- увеличение в честотата на формиране на костни ремоделиращи единици;

- увеличение на костния търновер;

- декуплиране на процесите на резорбция и формиране с превес на резорбцията. В условията на естрогенен дефицит отпада супресията върху RANKL, M-CSF и продукцията на цитокини, с което се стимулира диференциацията на ОС.

При мъжете естрогените оказват по-силен ефект върху костите, отколкото тестостерона.

Така дефицитът на естрогени играе важна роля и при двата пола.

Механизми отговорни за дефектно костно формиране при естрогенен дефицит (3):

1. Ограничен е капацитетът за формиране на костен матрикс от ОБ (съдейки по количеството депониран минерал).

2. Намален е отговорът за локално освобождаване на растежни фактори от костта.

3. Намалена е продължителността на живота на ОБ, което не позволява костта да компенсира високата костна резорбираща активност на ОС.

4. Повишена е апоптозата на ОБ и това води до намалена продължителност на фазата на костно формиране.

Пътищата, по които естрогените могат да променят локалните фактори и да повлияят костното ремоделиране, са от една страна инхибиторен ефект върху кост-резорбиращите цитокини и простагландини, с което намалява костната резорбция. От друга страна стимулация на растежните фактори, с което се повишава формирането. Доминиращият процес е инхибиране на костната резорбция от естрогените.

Локална регулация на костното ремоделиране – пътят на RANKL

Регулацията на костната резорбция критично зависи от системата от лиганди и рецептори – RANK / RANKL / OPG. RANK е член на суперфамилията на TNF и е налице върху ОС и предшествениците му. RANKL също е член на суперфамилията на TNF. RANKL се повишава в отговор на калцитропните хормони, цитокини и растежни фактори и се произвежда от:

- костно-мозъчните стромални клетки;

- ОБ;

- Т-клетките;

Активиране на пътя RANKL / RANK:

RANKL е експресиран върху мембраната на ОБ и взаимодейства с RANK експресиран от пре-ОС. При това взаимодействие се набират транскриптиращи фактори - TRAF6, NF- κ B, c-Fos и се стига до транскрипция на гени включени в диференциацията на ОС (4). Свързването на RANKL с RANK иницира серия от събития, допринасящи за костната резорбция. То включва:

- сливане на ОС прекурсори и формиране на многоядрени ОС;

- прикрепяне на ОС към костната повърхност;

- активиране на костната резорбция;

□ инхибиране на апоптозата на ОС;
 На ефектите на RANKL се противопоставя OPG, който също се произвежда от ОБ и костно-мозъчните стромални клетки. OPG действа като разтворим рецептор-примамка за RANKL, с което се възпрепятства свързването на RANKL с RANK. Инхибира се диференциацията, активацията и преживяването на ОС. Нивото на костната резорбция се управлява от баланса между OPG и RANKL в костната ремоделираща единица.

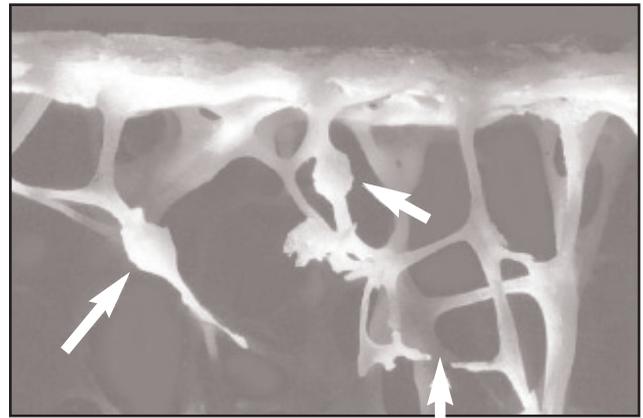
Остаряване и кост

Свързаната с възрастта костна загуба е вторият феномен на бавно и непрекъснато намаление в активността за костно формиране, независимо от дефицита на секс-хормони. Прогресивно намалява количеството формирана кост от ОБ във всяка следваща ремоделираща единица. Въпреки това бавно намаление във формирането на костен матрикс не се стига до перфорация на трабекули. Структурните промени включват:

- изтъняване на трабекулите;
 - повишение в сепарацията (разлагане) на трабекулите;
 - намаление на кортикалната дебелина и развитие на порозност в нея;
- Уврежда се костната микроархитектура и здравина и се стига до фрактури при болните с остеопороза, фигура 4 (3).

Механизми на дефектното костно формиране при възрастни лица:

- 1 Формиране преимуществено на жълт костен мозък
 „Клетъчна гъвкавост“ се нарича процесът, при който мезенхимните стромални клетки в костния мозък се диференцират в ОБ или адипоцити при стимулация от хормони или локални фактори. С напредване на възрастта намалява остеобластогенезата в резултат на преференциална диференциация на мезенхимните стромални клетки в адипоцити, поради повишена липидна оксидация, причиняваща оксидативен стрес и активация на транскрипторния фактор PPAR- γ ².



Фигура 4. Изтъняване и сепарация на трабекули (3)
Figure 4. Thin down and disappear of bone trabeculae (3)

- 2 Намалена пролиферация на пре-ОБ, което води до намаление в броя на ОБ.
- 3 Локално намаление в продукцията на анаболни растежни фактори – IGF1, TGF- β .
- 4 Намалена максимална продължителност на живота на ОБ и застаряване на костно-мозъчните стромални клетки с напредване на възрастта. Причините за този процес са:

- повишен с остаряването оксидативен стрес в костта;
- повишената локална продукция на цитокини след менопаузата.

Всички тези патогенетични механизми намаляват броя и функцията на ОБ и допринасят за много по-силно намаленото костно формиране в сравнение с костната резорбция при напредване на възрастта (3). *Външни фактори, които допринасят за дефектната остеобластогенеза свързана с напредване на възрастта:*

1. Намалената физическа активност намалява остеогенната диференциация и повишава адипогенната диференциация на мезенхимните стромални клетки чрез промяна в локалната продукция на растежни фактори и в Wnt сигнализацията.
2. Недостатъчен протеинов прием
3. Алкохолен ексцес
4. Тютюнопушене
5. Лекарства (продължително глюкокортикоиди)

Повишеният оксидативен стрес (фигура 5) е причина за намалена остеобластогенеза и костно формиране чрез:

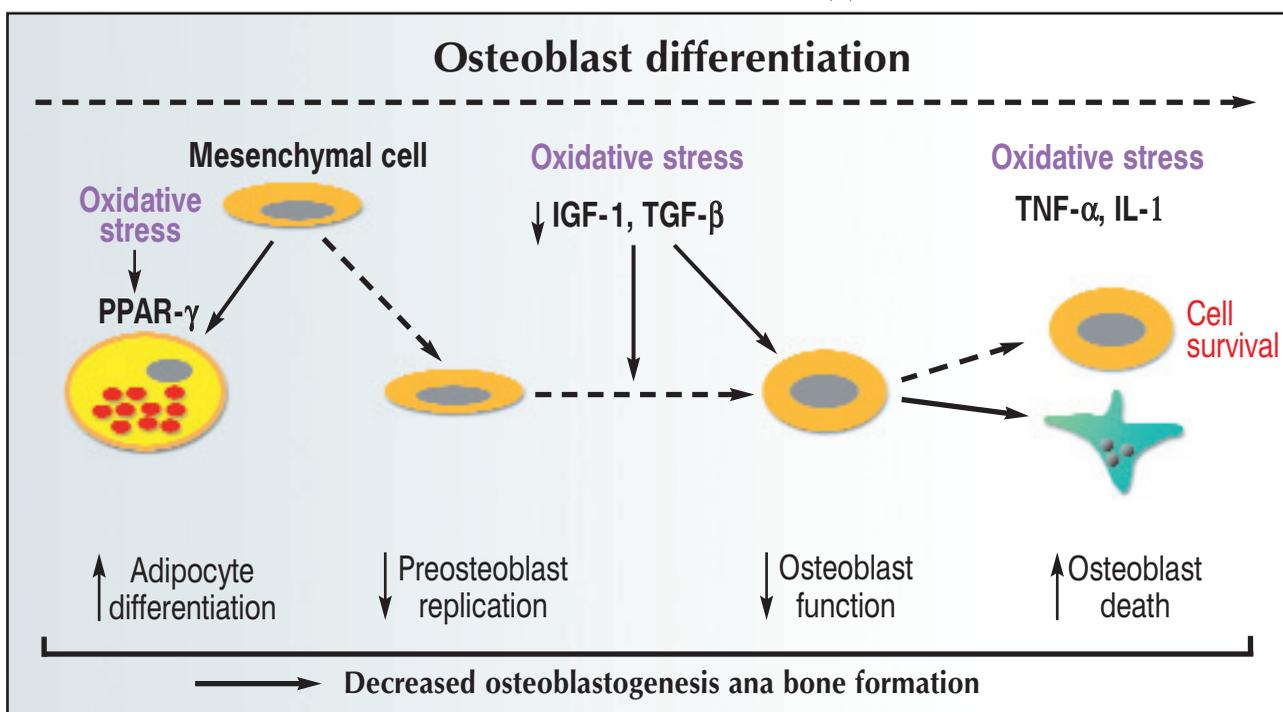
- ❑ намаление в броя на ОВ и повишение в броя адипоцитите
- ❑ Намаление в пре-ОВ репликация и функция
- ❑ повишена смъртност на предимно зрели ОВ

Костното формиране зависи повече от броя на ОВ (може да бъде увеличен), отколкото от ОВ-активност (има горна физиологична граница) (3).



Фигура 5. Пътища, по които оксидативният стрес повлиява ОВ диференциация (3)

Figure 5. Ways for influence of oxidative stress on OB differentiation (3)



Повишените познания за механизмите, които лежат в основата на дефектното костно формиране с напредване на възрастта и с настъпване на менопаузата, дават основата за откриване на нови терапевтични възможности. С тях ще се подкрепят остеобластогенезата и ще се противодейства на дефектното костно формиране и костната загуба свързани с напредване на възрастта.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. IOF-Osteoporosis on line, eCME, 2012.
2. **Raisz L.G.** Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling. *Clinical Chemistry* 1999,45:8(B) 1353-1358.
3. **Marie J.P.** Osteoporosis: a disease of bone formation. *Medicographia* 2010,34:10-17.
4. **Teti A. and Rucci N.** The Unexpected links between bone and the immune system. *Medicographia* 2010,32:341-346.
5. **Yadav V.K, Ducey P, Karsenty G.** Serotonin: the new player in the regulation of bone remodeling. *Medicographia* 2010,32:357-363.

Костна физиология – какво знаем днес (втора част)

Анна-Мария Борисова

Клиничен център по ендокринология, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София, България

Bone physiology – what we know today (second part)

Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology, Medical University-Sofia, Bulgaria

Резюме

Костната минерализация зависи от локалния баланс между екстрацелуларното ниво на P_i и PP_i . Пирофосфатът (PP_i) се състои от две молекули неорганичен фосфат (P_i). Той се произвежда при много интрацелуларни метаболитни реакции в много тъкани. Повишеният PP_i намалява костната минерализация. P_i се генерира локално от OB чрез тъканно-неспецифична алкална фосфатаза (TNAP, изоензим на АФ), която хидролизира екстрацелуларния PP_i до P_i . Osteopontin (OPN) е гликопротеин, не-колагенова компонента от костния матрикс със строги минерал-свързващи качества. OPN губи минерал-свързващите си качества след дефосфорилация от TNAP. OPN инхибира минерализацията. OPN и PP_i инхибират минерализацията, но и двете се инхибират от TNAP. FGF23 играе важна роля в хомеостазата на фосфата и пречи на минерализацията на

Abstract

Bone mineralization depends of the local balance between extracellular level of P_i and PP_i . PP_i consists of two molecules P_i . PP_i are produced in many tissues and by many metabolic reactions. The high level of PP_i suppressed bone mineralization. TNAP (Tissue non-specific Alkaline Phosphatase) – product of OB , hydrolyses in extracellular department PP_i to P_i . Osteopontin (OPN) is glycoprotein, non-collagen component of bone matrix with mineral-binding characteristic. OPN loss this quality after dephosphorylation by TNAP. OPN inhibits bone mineralization. OPN and PP_i inhibit bone mineralization, but TNAP inhibits both – OPN and PP_i .

FGF23 plays important role in phosphate homeostasis and in bone mineralization. Target organs for FGF23 depend of tissue expression of Klotho (transmembrane protein) obligatory co-factor for binding of FGF23 to it receptor FGFR.

коста. Прицелните му органи са зависими от тъканната експресия на Klotho (транс-мембранен протеин) задължителен ко-фактор за свързването на FGF23 с неговия рецептор (FGFR). Прицелни тъкани за експресия на Klotho са дисталните бъбречни каналчета и парацитовидните жлези.

Физиологичната костна минерализация и фосфатната хомеостаза се поддържат при координираните действия на PPI, FGF23 и ензима PHEX (Фосфат-регулаторният ген с хомоложни ендонуклеази върху X-хромозомата). PHEX е локализиран на клетъчната повърхност на ОБ и остеоцитите. PHEX подтиква минерализацията и пречи на експресията на FGF23.

Необходимо е добро познаване на финните механизми на процеса на минерализация, която до голяма степен определя костната здравина.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: костна минерализация, TNAP, OPN, FGF 23, PHEX

The target organs for Klotho expression are distal kidney tubules, parathyroid cells.

PPI, FGF23 and PHEX (Phosphate Regulating gene with homologies to Endopeptidases located on the X-chromosome) are the main players in physiologic regulation of bone mineralization and phosphate homeostasis. PHEX is found on OB and osteocyte surface and regulates two processes – obstructs the expression of FGF23 and stimulates bone mineralization.

It is necessary to know very well the intimate mechanisms of the bone mineralization, which determine bone strength.

KEY WORDS: bone mineralization, TNAP, OPN, FGF 23, PHEX

Костната минерализация е важна компонента в цялостната костна физиология. Тук основна роля играят двата катиона – калций и фосфат.

Фосфатът (Pi) е задължителна съставка на клетъчните структури и функции - предаване на клетъчни сигнали, биохимични пътища, енергиен метаболизъм, костна минерализация. Организмът получава с храната неорганичен и органичен фосфат, който се абсорбира в червата. Интрацелуларният пул от фосфат се поддържа от получения от кръвта и произведен от хидролизата на АТР и АМР. Регулацията на фосфатната обмяна е под влияние на калцитропните хормони (PTH, 1,25(OH)2D3). Костната минерализация се регулира локално от фосфатните молекули (2).

Пирофосфатът (PPi) се състои от две молекули неорганичен фосфат (Pi) свързани с естерна връзка. Той се произвежда при много интрацелуларни метаболитни реакции в много тъкани. Налице е в интра- и екстрацелуларни компартименти и течности включително и в плазмата (норма PPI – 1,19-5,65µM; Pi – 0,85-1,44mM). Повишеният PPI намалява костната минерализация. Костната минерализация зависи от финния локален баланс между екстрацелуларното ниво на Pi и PPI. Pi се генерира локално от ОБ чрез тъканно-неспецифична алкална фосфатаза (TNAP, изоензим на АФ), която хидролизира екстрацелуларния PPI до Pi.

Първата стъпка за формиране на хидроксиапатит (HA) настъпва в ОБ органели, мембрано-свързващи матриксни везикули

(MV). Там се натрупват неорганични йони Ca^{2+} и P^{2+} , а PPI е изключен. Мембраната на MV руптурира и HA кристали се изсипват в екстрацелуларния флуид, където те нарастват и се разпростират. Екстрацелуларният PPI инхибира способността на Pi да кристализира с Ca в екстрацелуларното пространство и следователно инхибира формирането на HA. Интрацелуларното формиране на PPI, транспортиране и деградация в екстрацелуларното пространство се регулира от продукти на специализирани гени експресирани от OB.

Тъканно-специфична Алкална фосфатаза (TNAP)

TNAP намалява нивото на PPI като го разгражда до Pi. Така се поддържа екстрацелуларния баланс между тях. PPI антагонизира способността на Pi да кристализира с Ca и да формира HA. Ензимното отстраняване на PPI е важно за протичането на костната минерализация. За поддържане на нормална минерализация TNAP:

- обезпечава достатъчно Pi за формирането на HA;

- поддържа ниско екстрацелуларно ниво на PPI (превентива инхибиторния му ефект);

При генетични дефекти с дефицит на TNAP се развиват рахит и остеомаляция (хипофосфатемия и хипоминаерализация).

Osteopontin (OPN) – инхибитор на минерализацията

Той е гликопротеин, не-колагенова компонента от костния матрикс със строги минерал-свързващи качества. OPN губи минерал-свързващите си качества след дефосфорилация от TNAP.

OPN и PPI инхибират минерализацията, но и двата се инхибират от TNAP.

- OPN самостоятелно инхибира костната калцификация

- OPN е медиатор на PPI за инхибиране на костната калцификация

Синтезът и секрецията на OPN от OB се увеличава при акумулиране на PPI екстрацелуларно. PPI инхибира TNAP и така се поддържа активната форма на OPN.

Механизми, чрез които се инхибира минерализацията:

1. PPI директно се свързва с растящите HA кристали и пречи за апоозицията на нови минерални йони.

2. PPI индуцира експресия на OPN от OB, с което се координират действията на PPI и OPN за негативен контрол върху растежа и депозирането на HA кристали.

3. OB намалява активността на TNAP и в резултат се:

- забавя хидролизата на PPI на съставните му Pi йони

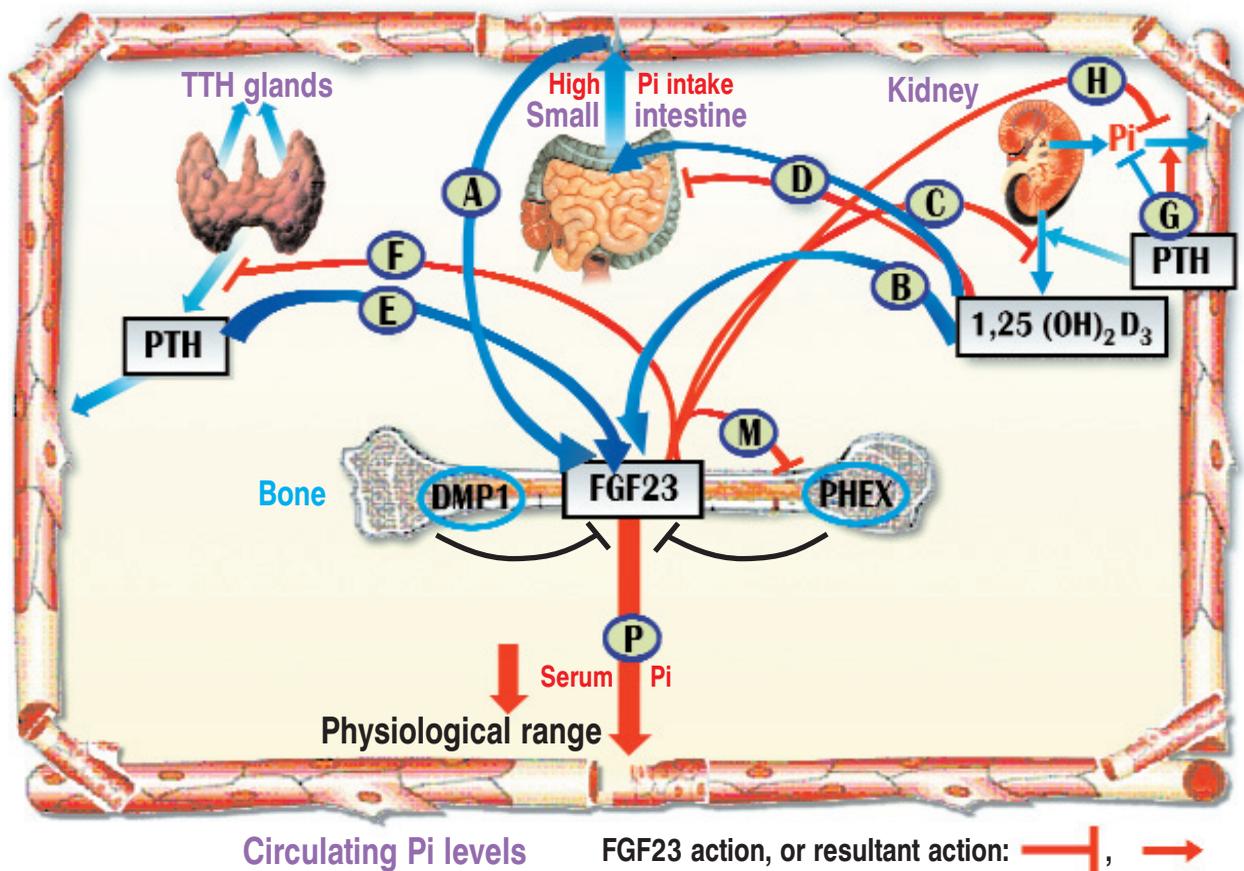
- поддържа активната форма на OPN. Така OB увеличава нивото на двата инхибитора на минерализацията – PPI и OPN и се постига комбиниран инхибиторен ефект върху минерализацията.

Костната минерализация е динамичен процес на приспособяване и адаптация към променящите се физиологични условия. Системната Ca / Pi хомеостаза се регулира от оста PTH – $1,25(OH)2D3$ (фигура 1). Идентифициран е и допълнителен играч – FGF23, който заедно с по-горните формира чревно-костно-бъбречно-паратиреоидния фибреков кръг. Свърхекспресията на FGF23 супресира минерализацията на костния матрикс независимо от ефектите му върху фосфатната хомеостаза (2).

Високият хранителен прием на фосфат стимулира секрецията на FGF23. Calcitriol стимулира секрецията на FGF23, но от своя страна FGF23 супресира в бъбрека продукцията на $1,25(OH)2D3$. Това намалява потенциала на $1,25(OH)2D3$ да абсорбира фосфат в червата.

PTH повишава синтеза и секрецията на FGF23, а от своя страна FGF23 намалява синтеза на PTH. Това намалява потенциала на PTH да инхибира фосфатната реабсорбция в бъбречните каналчета.

Повишеното ниво на FGF23 има фосфатурично действие, а локалният ексцес на FGF23 инхибира минерализацията. Сумарната последица от действието на FGF23 е намаление на ексцесивното серумно ниво на фосфат до физиологични граници.



Фигура 1. Основни играчи в процеса на минерализация (2)
 Figure 1. Main players in mineralization process (2)

Роля на FGF23 в хомеостазата на фосфата и костта

FGF23 е член на голяма FGF фамилия от протеини, основно формиран от остеоцитите и много малко от ОВ разположени в минерализираната кост. Нормално нивото на FGF23 в серума е ниско. Прицелните му органи са зависими от тъканната експресия на Klotho (трансмембранен протеин) задължителен ко-фактор за свързването на FGF23 с неговия рецептор (FGFR). Прицелни тъкани за експресия на Klotho са (фигура 3):

- дисталните бъбречни каналчета
- паращитовидните жлези
- хореоидният плексус в мозъка

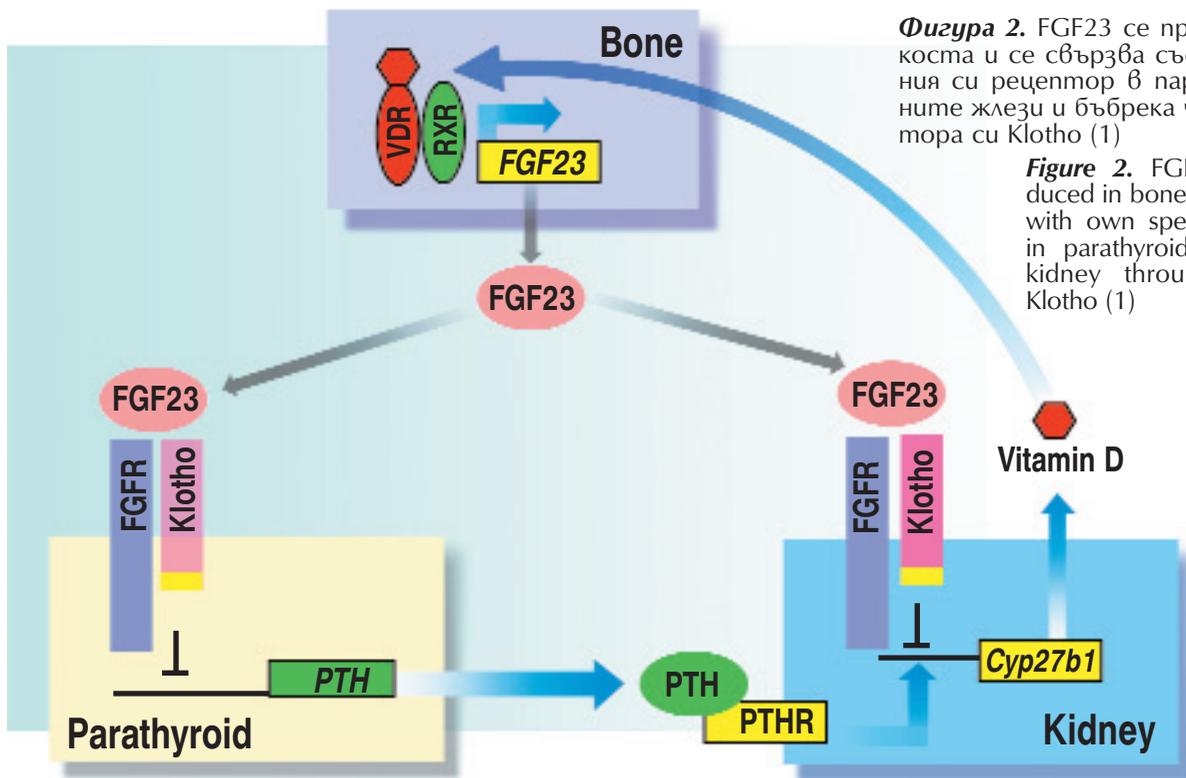
Не е установена експресия на Klotho в скелетните тъкани. Разтворимата форма на Klotho функционира като хуморален фактор, който участва в специфичната сиг-

нализация в костта реализирана от FGF23. Хормонът FGF23 се разглежда като фосфатуричен фактор, инхибиращ бъбречната реабсорбция на фосфат, с което се поддържа фосфатната хомеостаза (1).

Процесът на минерализация има три нива за контрол (2):

- системни хормони – PTH, калцитриол
- костни клетки (ОВ, ОС, остеоцити)
- клетъчни продукти, действащи по паракринен/автокринен начин

Обратният контрол между трите нива регулира нормалната минерализация. Физиологичната костна минерализация и фосфатната хомеостаза се поддържат при координираните действия на PTH, FGF23 и ензима PHEX. Фосфат-регулаторният ген с хомоложни ендонуклеази върху X-хромозомата (PHEX) и гентин матриксен



Фигура 2. FGF23 се произвежда в костта и се свързва със специфичния си рецептор в паращитовитните жлези и бъбрека чрез ко-фактора си Klotho (1)

Figure 2. FGF23 are produced in bone and will bind with own specific receptor in parathyroid glands and kidney through co-factor Klotho (1)

кисел фосфопrotein 1 (DMP1) са локализиранни на клетъчната повърхност на ОВ и остеоцитите и регулират едновременно:

- експресията на FGF23 – превенция
- размера на минерализацията – активиране

Така PHEX подтиква минерализацията и пречи на експресията на FGF23 (фигура 3). Така минерализацията се оказва много финно регулиран процес, при който всички инхибитори трябва да бъдат взаимно обвързани и координирани. Всички инхибиторни молекули са локално произведени от ОВ и остеоцитите. Това са:

- PPI
- OPN
- FGF23

PHEX, чиято активност е централна за фосфатната хомеостаза и за костната минерализация, е също експресиран в ОВ и остеоцитите.

Може да се обобща, че костната тъкан служи като депо на фосфат/калций в калцифицирания костен матрикс и в същото

време се явява централен регулатор на процеса на минерализация. Координацията на минерализацията включва:

- взаимодействия между гените, отговарящи за инхибиторите на минерализацията;
- преплитане между свързаните сигнални пътища;
- влияния по автокринен/паракринен начин.

От всичко казано трябва да се приеме, че костта е ендокринен орган активно участващ в поддържането на:

- калциево-фосфатната хомеостаза
- минерализацията
- костното ремоделиране
- хомеостазата на калцитропните хормони.

Необходимо е добро познаване на финните механизми на процеса на минерализация, която до голяма степен определя костната здравина.

Предиктивна стойност на рисков фактори за прогресия на предиабет в захарен диабет тип 2

Цветалина Танкова¹, Невена Чакърлова¹, Лилия Даковска¹, Илиана Атанасова¹, Георги Кирилов¹, Красимир Калинов²

¹Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

²Департамент по информатика, Нов Български Университет, София

Predictive Value of Risk Factors for the Progression from Prediabetes to Type 2 Diabetes

Tsvetalina Tankova¹, Nevena Chakarova¹, Lilya Dakovska¹, Iliana Atanassova¹, Georgi Kirilov¹, Krasimir Kalinov²

¹Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

²Department of Informatics, New Bulgarian University, Sofia

Резюме

Целта на настоящото проучване е да се анализира предиктивната стойност на отделни рискови фактори и на промените в тях с времето за преход от предиабет към захарен диабет.

Изследвани са 383 лица (213 жени и 170 мъже), на средна възраст 51,93±13,47 години, със среден ИТМ 29,11±5,3 кг/м², разпределени според глюкозния си толеранс в три групи: 147 с нормален глюкозен толеранс, 122 с нарушена гликемия на гладно (НГГ) и 114 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ), които са проследени около една година (13,4±2,2 месеца) след изходните изследвания. При всички участници е проведен ОГТТ, като категориите на глюкозен толеранс са определени според критериите на СЗО (2006). Изследвани са антропометрични, лабораторни показатели (плазмена глюкоза на гладно и на 2^{-а} час при ОГТТ, HbA_{1c}

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the predictive value of different risk factors and their changes with time on the progression from prediabetes to type 2 diabetes.

A total of 383 subjects (213 females and 170 males), at mean age 51,93±13,47 years and mean BMI 29,11±5,3 kg/m², divided in three groups according to glucose tolerance - 147 with normal glucose tolerance, 122 with impaired fasting glucose (IFG) and 114 with impaired glucose tolerance (IGT), were included in the study and were followed-up about a year (13,4±2,2 months) later. OGTT was performed in all participants and the categories of glucose tolerance were defined according to 2006 WHO criteria. We have assessed anthropometric, laboratory parameters (fasting and 2-hour plasma glucose, HbA_{1c}, lipids, hsCRP, insulin, proinsulin), arterial blood pressure, body fat mass.

липиди, инсулин, hsCRP, проинсулин), артериално налягане, телесна мастна маса.

Установи се скорост на прогресия към диабет съответно 12,08 и 19,91 на 100 човеко-години за НГГ и НГТ. Анализът на изходно изследваните показатели показва, че основните фактори, определящи прогресиране от НГГ към диабет са възраст, систолно артериално налягане, инсулинова резистентност (HOMA-IR), липса на ежедневен прием на плодове и зеленчуци, ниво на hsCRP, а от НГТ към диабет - наличие на наднормено телесно тегло или затлъстяване, ИТМ, обиколка на талия, инсулинова резистентност (HOMA-IR), базална инсулинова секреция (HOMA-%B), неприемане на плодове и зеленчуци ежедневно. И при двете групи се оказва, че изходното ниво на проинсулин и отношението проинсулин:инсулин са независими предиктори за преход към диабет. Най-значими фактори за прогресия от НГГ към диабет се оказаха повишението на HbA_{1c} с 0,5% за една година, на ИТМ с 1 кг/м², на обиколката на талия с 1 см, на систолното налягане с 5 mmHg, на общия холестерол и триглицеридите с 1 mmol/l, а за преход от НГТ към диабет – промяната на HbA_{1c}, на ИТМ, на процента на телесната мастна маса с 1%, на систолното и диастолно налягане с 5 mmHg.

В заключение, лицата с НГГ и НГТ, идентифицирани чрез скрининг сред рискова българска популация, имат висок риск за прогресиране към диабет още в рамките на първата година. Промените на показателите на гликемичен контрол, телесното тегло, обиколката на талия, телесната мастна маса, общия холестерол и триглицериди, систолното и диастолно налягане, са значими фактори, определящи прогресията към диабет, което налага вземане на съответни мерки за коригирането им с оглед превенция на заболяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, предиабет, прогресия, предиктивни фактори

Progression rates from IFG and IGT to diabetes over 1 year were 12,08 and 19,91 per 100 person-years, respectively. Baseline determinants of progression from IFG to diabetes were found to be age, systolic blood pressure, insulin resistance (HOMA-IR), lack of daily fruit and vegetable intake, hsCRP; and from IGT to diabetes – overweight and obesity (BMI), waist circumference, insulin resistance (HOMA-IR), basal insulin secretion (HOMA-%B), lack of daily fruit and vegetable intake. Baseline proinsulin level and proinsulin: insulin ratio appeared to be independent predictors for progression to diabetes in both IFG and IGT. The most significant predictors for the progression from IFG to diabetes were found to be the increase of 0,5% in HbA_{1c} for one year, in BMI by 1kg/m², in waist circumference by 1 cm, in systolic blood pressure by 5 mmHg, in total cholesterol and triglycerides by 1 mmol/l, and for progression from IGT to diabetes – the changes in HbA_{1c}, BMI, % of body fat mass by 1%, systolic and diastolic blood pressure by 5 mmHg.

In conclusion, individuals with IFG or IGT identified through high-risk strategies in a Bulgarian population, have a rather high risk of developing diabetes within one year. The change in glucose measures, body weight, waist circumference, body fat mass, total cholesterol and triglycerides, systolic and diastolic blood pressure are significant determinants of progression to diabetes, which implies for adequate measures for their control aiming at prevention of the disease.

KEY WORDS: diabetes, prediabetes, progression, predictors

Около 30-40% от хората със захарен диабет по света са недиагностицирани (14). 25% от пациентите с новодиагностициран диабет имат вече усложнения на заболяването – диабетна ретинопатия, микроалбуминурия или диабетна невропатия, което е изчислено, че отговаря на период от около 7 години между изявата на захарен диабет тип 2 и поставянето на диагнозата му (11,12). Установено е наличие на микроаскуларни и макроаскуларни увреждания дори при хора с предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ) (3,6,19,29). Всичко това е в подкрепа на необходимостта от навременно и ефективно установяване на диабет и предиабет.

Предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са категории, свързани с неколкосткратно повишен риск за прогресия в захарен диабет, както и със значително по-висок сърдечно-съдов риск. Според препоръките на СЗО от 2006 година, към лицата с това състояние е необходим комплексен подход за оценка на гликемията в рамките на цялостния сърдечно-съдов риск (34).

През последните години се отделя голямо внимание на провеждането на скрининг сред високо-рискови лица и на идентифицирането на индивидите с предиабет. Известно е, че тези лица са с повишен риск за развитие на диабет през следващите години. Ето защо чрез познаването на рисковите фактори и на промените в тях с времето, които определят прогресирането на предиабет в захарен диабет, би било възможно разработване на индивидуализирани, конкретно насочени подходи. Установяването на степента на риска за прогресиране към захарен диабет сред тези лица е от изключително значение, като се има предвид, че този процес може да бъде предотвратен чрез промяна в начина на живот или приложение на медикаменти, което е доказано поне при хората с нарушен глюкозен толеранс (1,25,30).

Данните относно факторите, определящи прогресирането на нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс са изключително ограничени. Това наложи да си поставим за цел на настоящото проучване да се анализира предиктивната стойност на отделни рискови фактори (демографски, анамнестични, антропометрични, клинични, лабораторни) и на промените в тях с времето за бъдещо развитие на захарен диабет при хора с предиабет (НГГ и НГТ), идентифицирани чрез програма за скрининг сред рискова българска популация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ/ MATERIAL AND METHODS

Материал / Material

Изследвани са общо 383 лица (213 жени и 170 мъже), на средна възраст $51,93 \pm 13,47$ години, с ИТМ $29,11 \pm 5,3$ кг/м², разпределени според глюкозния си толеранс в три групи:

- 147 (84 жени и 63 мъже) с нормален глюкозен толеранс, на средна възраст $50,06 \pm 14,8$ години, със среден ИТМ $28,46 \pm 6,0$ кг/м²
- 122 (69 жени и 53 мъже) с нарушена гликемия на гладно, на средна възраст $52,48 \pm 12,9$ години, със среден ИТМ $29,39 \pm 5,1$ кг/м²
- 114 (60 жени и 54 мъже) с нарушен глюкозен толеранс, на средна възраст $53,75 \pm 13,12$ години, със среден ИТМ $29,64 \pm 5,5$ кг/м²

Всички участници в проучването са проследени отново около една година ($13,4 \pm 2,2$ месеца) след изходните изследвания. При всички е направена оценка на глюкозния толеранс чрез повторно провеждане на ОГТТ. Анализирана е предиктивната стойност на различни изходно измерени демографски, анамнестични, антропометрични, лабораторни и клинични показатели, както и на промените в тях за период от една година, за прогресиране на предиабет в захарен диабет. Набирането и проследяването на участниците е осъществено

но в Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, София, през периода април 2006г. – ноември 2011г. в рамките на програма за скрининг за захарен диабет сред високо-рискови лица от българска популация.

На участниците в проучването са дадени общи препоръки за промяна в начина на живот чрез здравословен хранителен режим и физическа активност. Не са провеждани специални сесии или курсове на обучение в тази насока. Не е предлагана и не е включвана медикаментозна терапия, за която има данни, че намалява прогресията на НГТ и НГТ в захарен диабет.

Всички лица са подписали информирано съгласие след подробно обяснение на целите, методите и рисковете от участието в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика. Проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет, София (КЕНИМУС).

Memogu / Methods

Използван е анкетен метод, като участниците са интервюирани относно фамилна анамнеза, физическа активност, хранителен режим, съпътстващи заболявания, прием на медикаменти, данни за сърдечно-съдови рискови фактори.

Приложени са антропометрични методи – измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесна маса (ИТМ); измерване на обиколка на талия – в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачната криста.

При всички участници е проведен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) при стандартни условия. Категориите на глюкозен толеранс са определени според критериите на СЗО от 2006г. (34).

Плазмената глюкоза в хода на ОГТТ – на гладно и на 120 минута, е изследвана по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), аналитична чувствителност на метода 0,03 ммол/л.

HbA_{1c} е изследван чрез имуно-турбидиметричен метод (COBAS INTEGRA 400, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) в цяла кръв.

Липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) на гладно е изследван по ензимен колориметричен тест (Roche Diagnostics), аналитична чувствителност на метода за холестерол – 0,009 ммол/л, за HDL-холестерол – 0,01 ммол/л, за триглицериди – 0,04 ммол/л. LDL-холестерол е изчислен по формулата на Friedewald.

Нивото на високочувствителен C-реактивен протеин (hsCRP) е определено чрез турбидиметричен метод.

Нивото на серумен инсулин на гладно е изследвано по имуно-радио-метричен метод (IRMA).

Нивото на серумен проинсулин на гладно е изследвано чрез ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA). Изчислено е отношението проинсулин/инсулин.

На базата на серумен инсулин и плазмена глюкоза на гладно са определени индексите на инсулинова чувствителност (HOMA-IR) и инсулинова секреция (HOMA-%B) (18):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{плазмена глюкоза на гладно (mmol/l)} \times \text{серумен инсулин на гладно (mIU/l)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA-\%B} = \frac{20 \times \text{серумен инсулин на гладно (mIU/l)}}{\text{плазмена глюкоза на гладно (mmol/l)}} - 3,5$$

Разпределението на телесната мастна маса и площта на висцералната мастна маса в см² са измерени с професионален анализатор на телесен състав (InBody 720, САЩ), използващ осемточков мултичестотен биоимпедансен анализ

Артериалното налягане е измервано при стандартни условия – двукратно, в седнало положение, след 5 минутна почивка, с ръчен сфингоманометър с интервал от 5 минути между отделните измервания.

Обработката и анализът на данните са извършени със статистически пакет за Windows – SPSS версия 17,0 (SPSS, Chicago, USA) и SAS.

Скоростта на прогресиране към захарен диабет (rate ratios – RR) е анализирана посредством регресионен модел, използващ интервалентен анализ, поотделно за НГГ и НГТ.

Изходен детерминантен модел. В този модел са включени различни изходно изследвани показатели – възраст, пол, наличие на наднормено телесно тегло или затлъстяване, ИТМ, наличие на дислипидемия, общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди, известна артериална хипертония, фамилна анамнеза за захарен диабет, ежедневен прием на плодове и зеленчуци, физическа активност, HbA_{1c}, hsCRP, % мастна тъкан, площ на висцерална мастна тъкан, ниво на инсулин, проинсулин, отношение проинсулин:инсулин, систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане, обиколка на талия, тютюнопушене, предшестващо установена повишена кръвна захар, HOMA-IR, HOMA-%B. Анализирана е ролята им на прогностични фактори. В окончателния модел за статистически значимо е приемано $p < 0,05$.

Зависим от времето и промяната на изследваните показатели модел. Ефектът на промяната на различните изследвани показатели между изходното посещение и посещението за проследяване върху прогресията на преддиабет в захарен диабет е анализиран чрез разликата на гаген показател между изследването при посещението за проследяване и изходното изследване, разделен на периода на наблюдение между двете посещения. Продължителните променливи вътре в групите са сравнени с двустранен чифтен t тест (two-sided paired t test), а категориите променливи – посредством χ^2 тест. Всеки показател е анализиран самостоятелно и стойностите са стандартизирани по отношение на възраст, пол и изходна стойност. Изследван е ефектът на повишението на ИТМ с 1 kg/m^2 , на обиколката на талия с 1 cm , на телесната мастна маса с 1% , на HbA_{1c} с $0,5\%$, на общия холестерол, LDL холестерол и триглицериди с 1 mmol/l , на HDL хо-

лестерол с $0,1 \text{ mmol/l}$, на hsCRP с 1 mg/l , на систолно и диастолно налягане с 5 mmHg .

РЕЗУЛТАТИ / RESULTS

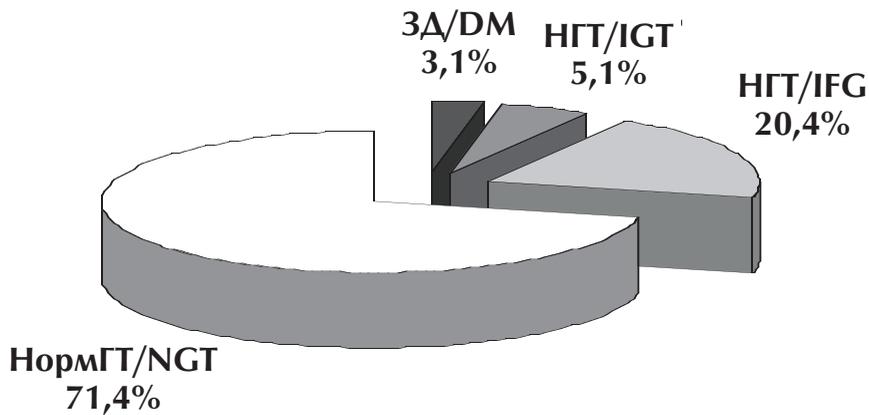
Групите с различен глюкозен толеранс са проследени за период от средно една година ($13,4 \pm 2,2$ месеца).

Промяната на глюкозния толеранс при трите групи – с нормален глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс е представена на Фигури 1,2,3.

От лицата с нормален глюкозен толеранс, $71,4\%$ остават в това състояние, докато останалите $28,6\%$ прогресират към различни нарушения на глюкозния толеранс – $20,4\%$ към нарушена гликемия на гладно, $5,1\%$ към нарушен глюкозен толеранс и $3,1\%$ към захарен диабет. (Фигура 1) При анализирание на данните при мъже и жени се установява по-неблагоприятна тенденция при мъжете спрямо жените – $34,8\%$ от тях прогресират към нарушения на глюкозния толеранс спрямо 25% от жените.

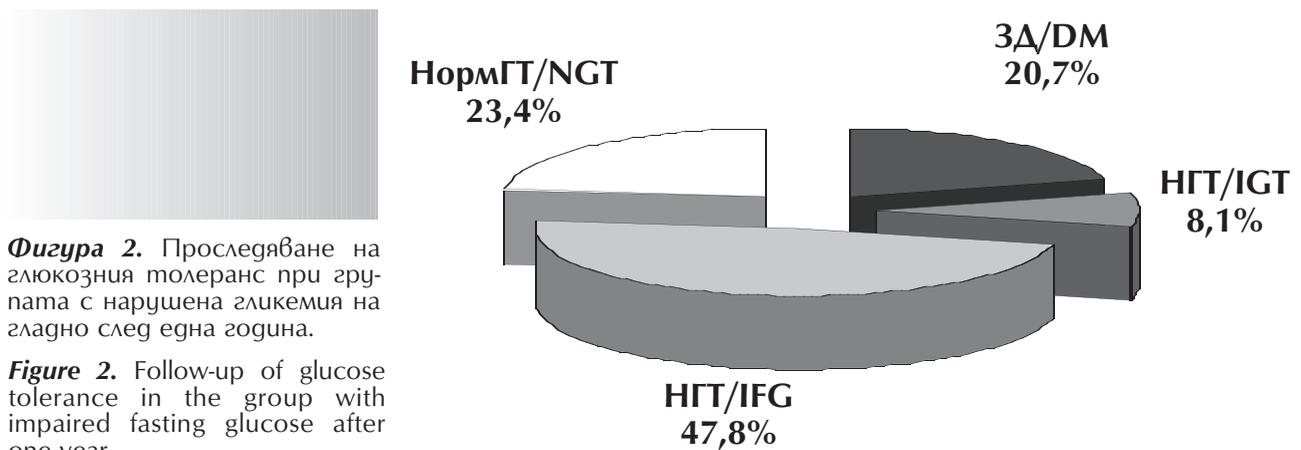
При проследяване на групата с нарушена гликемия на гладно се установява, че $47,8\%$ от лицата остават в същото състояние, $23,4\%$ се връщат към нормален глюкозен толеранс, а останалите $28,8\%$ прогресират към нарушен глюкозен толеранс ($8,1\%$) или захарен диабет ($20,7\%$). (Фигура 2) В тази група преходът към нарушен глюкозен толеранс и диабет е еднакъв при двата пола, но жените в по-голям процент се връщат обратно към нормален глюкозен толеранс – $33,3\%$ спрямо 15% при мъжете.

При проследяване на групата с нарушен глюкозен толеранс се установява, че $35,4\%$ от лицата остават в същото състояние, $29,3\%$ се връщат към нормален глюкозен толеранс, $13,1\%$ преминават към нарушена гликемия на гладно и $22,2\%$ прогресират към захарен диабет. (Фигура 3) В тази група значимо повече жени преминават към захарен диабет спрямо мъжете. Прави впечатление, че процентът на преминалите към захарен диабет в групите с



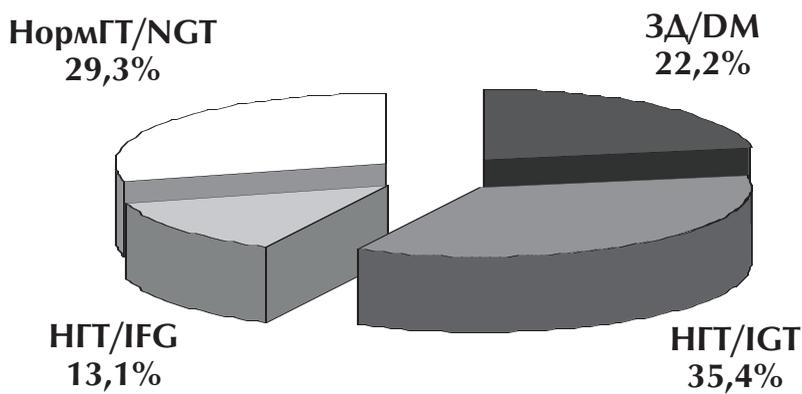
Фигура 1. Проследяване на глюкозния толеранс при групата с нормален глюкозен толеранс (НормГТ) след една година.

Figure 1. Follow-up of glucose tolerance in the group with normal glucose tolerance (NGT) after one year.



Фигура 2. Проследяване на глюкозния толеранс при групата с нарушена гликемия на гладно след една година.

Figure 2. Follow-up of glucose tolerance in the group with impaired fasting glucose after one year.



Фигура 3. Проследяване на глюкозния толеранс при групата с нарушен глюкозен толеранс след една година.

Figure 3. Follow-up of glucose tolerance in the group with impaired glucose tolerance after one year.

нарушена гликемия на гладно и с нарушен глюкозен толеранс е сходен – съответно 20,7% и 22,2%.

Предиктивната стойност на различните изходно изследвани показатели за

прогресия на предиабет (нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс) в захарен диабет според изходен генермантен модел е представена на Таблица 1.

Таблица 1. Анализ на предиктивната стойност на различните изходно изследвани показатели за прогресия от предиабет (НГГ и НГТ) към захарен диабет (изходен детерминантен модел). Определен е рискът за прогресия (RR) с 95% доверителен интервал (CI).

Table 1. Analysis of the predictive value of different baseline parameters for progression from prediabetes (IFG and IGT) to diabetes (Baseline determinant model). Rate ratios (RR) with 95% CI are presented.

Параметър / Parameter	Нарушена гликемия на гладно (IFG)		Нарушен глюкозен толеранс (IGT)	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	P
Пол ж/м	0,662 (0,346-1,267)	0,212	0,722 (0,387-1,346)	0,306
Фамилна обремененост да/не	1,540 (0,797-2,974)	0,199	1,107 (0,583- 2,099)	0,756
Дислипидемия да/не	0,669 (0,350-1,280)	0,225	1,012 (0,552- 1,858)	0,968
Затлъстяване да/не	2,435 (0,824-7,285)	0,111	6,691 (2,459- 18,208)	0,0001
Предшестваща повишена кръвна захар да/не	9,571 (3,917-23,387)	0,0001	2,771 (1,113- 3,227)	0,028
Физическа активност да/не	0,437 (0,173-1,102)	0,079	0,549 (0,240- 1,256)	0,156
Артериална хипертония да/не	1,253 (0,648-2,425)	0,502	0,774 (0,402-1,490)	0,444
Плодове и зеленчуци да/не	0,423 (0,216-0,826)	0,012	0,251 (0,126- 0,498)	0,0001
Тютюнопушене да/не	0,754 (0,398-1,427)	0,385	1,705 (0,900-3,227)	0,102
Възраст – за 5 години	1,033 (1,001-1,060)	0,046	1,012 (0,988- 1,036)	0,320
Глюкоза 0 мин. за 0,5 mmol/l	10,21(4,513-23,098)	0,0001	11,775 (5,286-26,231)	0,0001
Глюкоза 120 мин. за 0,5 mmol/l	3,696 (2,063- 6,623)	0,0001	2,062 (1,539-2,763)	0,0001
HbA _{1c} за 0,5%	8,830 (4,252-18,338)	0,0001	6,421 (3,451-11,946)	0,0001
Общ холестерол за 1 mmol/l	1,034 (0,774-1,373)	0,817	1,101 (0,864-1,404)	0,437
HDL за 1 mmol/l	0,880 (0,343-2,260)	0,790	0,523 (0,239-1,145)	0,105
LDL за 1 mmol/l	1,008 (0,718-1,414)	0,964	1,125 (0,863-1,465)	0,385
Триглицериди за 1 mmol/l	1,079 (0,827-1,406)	0,576	1,022 (0,849-1,231)	0,817
hsCRP за 1 mg/l	1,136 (1,008-1,280)	0,037	1,035 (0,954-1,123)	0,410
ИТМ за 1 кг/м ²	1,056 (0,988-1,128)	0,110	1,055 (1,004-1,112)	0,048
Обиколка талия за 1 см	1,024 (0,094-1,014)	0,113	1,023 (1,000-1,046)	0,049
Мастна тъкан за 1 %	1,003 (0,968-1,039)	0,876	1,003 (0,972-1,035)	0,860
Висцерална масна тъкан за 1 см ²	1,010 (0,998-1,022)	0,107	1,003 (0,994-1,011)	0,541
Систолно налягане за 1 mmHg	1,025 (1,004-1,046)	0,018	1,014 (0,998-1,030)	0,078
Диастолно налягане за 1 mmHg	1,014 (0,982-1,047)	0,403	1,012 (0,995-1,050)	0,108
Инсулин за 1 mIU/l	1,048 (0,989-1,111)	0,115	1,027 (0,997-1,080)	0,288
Проинсулин за 1 pmol/l	1,155 (1,036-1,288)	0,009	1,052 (1,003-1,103)	0,036
Проинсулин:инсулин за 1 pmol.mIU-1	10,474 (1,535-71,495)	0,017	2,794 (1,064-8,100)	0,049
НОМА-IR за 1 mmol/l.mIU/l	1,341 (1,070-1,679)	0,011	1,299 (1,062-1,590)	0,011
НОМА-%В за 1%	0,995 (0,984-1,007)	0,421	0,985 (0,974-0,997)	0,045

Предиктивната стойност на промяната на изходно изследваните показатели след една година за прогресия от предиабет (НГГ и НГТ) към захарен диабет според забвсим от времето и промяната на изследваните показатели модел е представена на Таблица 2. Определен е рискът за прогресия (RR) с 95% доверителен интервал (CI).

ОБСЪЖДАНЕ/DISCUSSION

В настоящото изследване е проведено проследяване на лица с различен глюкозен толеранс за период от една година ($13,4 \pm 2,2$ месеца). Избран е този период на наблюдение, тъй като е установено, че прогресирането на нарушена гликемия на гладно и на нарушен глюкозен толеранс в захарен диабет е най-високо през първата година след идентифицирането на тези състояния чрез скрининг при високо-рискови лица (27). В проучването ADDITION е наблюдавано, че скоростта на прогресиране от НГГ и НГТ към захарен диабет значително намалява след първата година на наблюдение, считано от установяването на отклонението в глюкозния толеранс.

В настоящото проучване установихме общо 47 случая на новопоявил се захарен диабет. Скоростта на прогресия към захарен диабет е съответно 12,08 (95% CI 10,91-13,53) и 19,91 (95% CI 17,5-23,08) на 100 човеко-години за нарушена гликемия на гладно и за нарушен глюкозен толеранс. Видно е, че прогресията от НГТ към захарен диабет е по-висока в сравнение с прогресията от НГГ към диабет. Трябва да се има предвид, че лицата с нарушена гликемия на гладно и с нарушен глюкозен толеранс са идентифицирани чрез скрининг сред високо-рискова българска популация, което вероятно определя и установената висока скорост на прогресиране към захарен диабет. Сходни високи степени на прогресиране на предиабет в захарен диабет са наблюдавани и в други проучвания сред високо-рискови индивиди (27). В проучването ADDITION е установена почти еднаква едногодишна честота на прогресиране

от НГГ и НГТ към захарен диабет сред индивиди, идентифицирани чрез скрининг в първичната медицинска практика, съответно 17,6 и 18,8 на 100 човеко-години при двете групи (26). Така наблюдаваната висока честота на прогресиране от предиабет в захарен диабет при лица с НГГ и НГТ, определено налага активно проследяване и интервенция сред тях с оглед снижаването ѝ.

Редица интервенционални проучвания за превенция на захарен диабет при нарушен глюкозен толеранс, провеждани също при високо-рискови лица, са установили висока степен на прогресиране към захарен диабет дори при контролна група лица с нормален глюкозен толеранс в сравнение с популационни проучвания (4,15,23,32). Вероятно това обуславя и високата честота на прогресиране към нарушения в глюкозния толеранс при групата с нормален глюкозен толеранс в настоящото проучване – към нарушена гликемия на гладно (20,4%) и нарушен глюкозен толеранс (5,1%), както и към захарен диабет (3,1%) Трябва да се има предвид, че независимо, че в дадения момент тези лица са с нормален глюкозен толеранс съобразно критериите на СЗО, те са с повишен риск за развитие на диабет и подлежат на активно наблюдение. Те не могат да бъдат разглеждани само като контролна група лица, тъй като са носители на определени рискови фактори за захарен диабет.

Данните в литературата за прогресиране на нарушен глюкозен толеранс в захарен диабет са оскъдни, а по отношение на прогресирането на нарушена гликемия на гладно в захарен диабет досега има само едно проучване (ADDITION) (26).

Анализът на изходно изследваните показатели установи, че основно значение за бъдещо развитие на диабет имат показателите на гликемичен контрол – плазмена глюкоза на гладно и на 2-^я час в хода на ОГТТ, и HbA_{1c} - по-високите им нива се оказали значими независими предиктори за прогресиране от НГГ и НГТ към захарен диабет, което не е неочаквано. HbA_{1c} (повишение с 0,5%) увеличава прогресията от

НГГ към захарен диабет 8,83 пъти и от НГТ към захарен диабет – 6,42 пъти. Плазмената глюкоза на гладно (повишение с 0,5 mmol/l) увеличава скоростта на преминаване от НГГ към диабет 10,2 пъти и от НГТ към диабет – 11,8 пъти. Сходни резултати са съобщени в популационно проучване при 1122 лица, наблюдавани за период от 4,5 години, в което е установено, че рискът от прогресия към захарен диабет корелира силно с нивото на плазмена глюкоза на гладно – релативен риск (RR) при сравнение на най-големия към най-малкия квантил 17,6 (95% CI 2,4-130,4) (33). По-слаба се оказва зависимостта с плазмената глюкоза на 2^а час в хода на ОГТТ – при покачването ѝ с 0,5 mmol/l прогресията от НГГ и НГТ към диабет нараства съответно 3,7 и 2,06 пъти. Аналогични резултати са съобщени и от други автори (7,17,22,24,27).

Анамнезата за по-рано установени отклонения в нивото на кръвната захар определя значимо повишен риск за прогресиране от преддиабет към захарен диабет и при двете групи – 9,57 пъти по-висок риск при НГГ и 2,77 пъти – при НГТ.

Други фактори, които определят прогресиране от НГГ към захарен диабет, се оказва възрастта, систолното артериално налягане, инсулиновата резистентност (НОМА-IR), неприемането на плодове и зеленчуци ежедневно, нивото на hsCRP, както и изходното ниво на проинсулин и отношението проинсулин:инсулин.

При групата с нарушен глюкозен толеранс наблюдавахме значима зависимост между прогресирането към захарен диабет и следните изходно изследвани показатели: наличие на наднормено телесно тегло или затлъстяване, ИТМ, обиколка на талия, инсулинова резистентност (НОМА-IR), базална инсулинова секреция (НОМА-%B), неприемане на плодове и зеленчуци ежедневно, ниво на проинсулин и отношението проинсулин:инсулин.

Както е видно от резултатите, установихме различни изходно изследвани фактори, които определят прогресирането

към захарен диабет при двете преддиабетни състояния – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. Вероятно причината за това са различните патофизиологични механизми при двете състояния. Различията между двете групи с преддиабет се изразяват в систолното артериално налягане и hsCRP при НГГ и наличието на наднормено телесно тегло или затлъстяване, ИТМ, обиколката на талия и базалната инсулинова секреция (НОМА-%B) при НГТ.

Известно е, че ИТМ нараства прогресивно с влошаването на глюкозния толеранс. В настоящото проучване установихме значима зависимост между прогресията към захарен диабет и наличието на наднормено телесно тегло и затлъстяване само при групата с нарушен глюкозен толеранс, докато при групата с нарушена гликемия на гладно тази зависимост не достига статистическа значимост. Наблюдавахме, че наличието на наднормено телесно тегло или затлъстяване повишава риска за изява на захарен диабет при НГТ 6,7 пъти, и че всяка промяна на ИТМ с 1 kg/m² увеличава скоростта на прогресия от НГТ към захарен диабет с 5,5%. Аналогични резултати при НГТ са наблюдавани и в други клинични проучвания (7,27). В популационни проучвания също е наблюдавана връзка между прогресия на нарушен глюкозен толеранс в захарен диабет и ИТМ и обиколката на талия (7).

Установихме, че изходното ниво на hsCRP е значимо свързано с прогресиране от нарушена гликемия на гладно към захарен диабет – всяко повишение с 1 mg/l увеличава честотата на прогресиране с 13,6%. Не наблюдавахме зависимост между нивото на hsCRP и прогресирането от нарушен глюкозен толеранс към захарен диабет за период от една година. За CRP има данни, че нарастващите му нива с времето са силно свързани с развитие на НГГ и НГТ при групи с различен ИТМ. Съобщено е, че след уеднаквяване по отношение на пол, възраст, ИТМ, прием на алкохол, образование, тютюнопушене, хипертония и физи-

ческа активност, OR при различните квинтили за CRP е 1,00, 1,43, 2,14 и 2,29 за НГГ (р за тенденция 0,025) и 1,00, 1,85, 2,32 и 2,79 за НГТ (р за тенденция 0,012) (16).

Изходно изследваните показатели на липидната обмяна не се оказаха свързани с повишен риск за прогресиране от предиабет към захарен диабет и при двете групи – с НГГ и НГТ. Липса на такава зависимост е наблюдавана и в проучването Hoorn (21). Други автори, обаче, са установили връзка между прогресиране от НГН към захарен диабет и нивото на триглицеридите (7,27).

И при двете групи с предиабет се оказва, че липсата на ежедневен прием на плодове и зеленчуци значимо увеличава скоростта на прогресиране към захарен диабет – с 57% при НГГ и със 74% при лицата с НГТ. Тези резултати потвърждават ролята на хранителните навици, и по-скоро на приема на плодове и зеленчуци, в насока на снижение на риска за прогресиране към захарен диабет при лица с повишен риск.

Оценихме нивото на физическа активност чрез въпросник, като болшинството от участниците съобщиха, че практически упражняват физическа активност над 30 минути дневно. Оказа се, че ниското ниво на физическа активност не е свързано с прогресиране от НГТ и НГГ към захарен диабет. При групата с НГГ установихме протективен ефект на ежедневното упражняване на физическа активност върху прогресирането към захарен диабет, който, обаче, не достигна статистическа значимост. Редица проучвания са установили обратна зависимост между нивото на физическа активност и рискът за прогресиране от НГТ към диабет (13).

Не е напълно изяснен въпросът за ролята на нарушенията в инсулиновата чувствителност и инсулиновата секреция за прогресирането на двете предиабетни състояния в захарен диабет.

Нашите резултати показват, че инсулиновата резистентност, оценена чрез сурогатен маркер (НОМА-IR), е значим фактор, който определя прогресирането на

предиабет към захарен диабет. Установихме, че всяко нарастване на НОМА-IR с 1 mmol/l.mIU/l значимо увеличава риска за прогресиране от НГГ към диабет с 34% и от НГТ към диабет с 30%. Ето защо инсулиновата резистентност трябва задължително да се има предвид при оценка на риска за бъдеща прогресия към захарен диабет при лица с повишен риск. В едно проучване при първостепенни родственици на пациенти с диабет от афро-американски произход, проследени за период от 5-8 години, са анализирани детерминантите за НГТ и захарен диабет тип 2. Средният индекс НОМА-IR ($3,31 \pm 1,64$ vs. $2,36 \pm 1,64$) се е оказал значимо по-висок при лицата, които са прогресирали към захарен диабет (22).

И при двете групи с предиабет – НГГ и НГТ се оказва, че изходно изследваното ниво на проинсулин, както и отношението проинсулин:инсулин са независими предиктивни фактори за влошаване на глюкозния толеранс и преход към захарен диабет. Такава зависимост между нивото на проинсулин и отношението проинсулин:инсулин е установена и в проучването Nurses' Health Study (28). В проучванията Hoorn и San Antonio високите нива на проинсулин на гладно, отразяващи бета-клетъчна дисфункция, също са посочени като предиктори за прогресия към захарен диабет тип 2 (20,21). В популационно проучване е установено, че рискът от прогресия към захарен диабет корелира силно с нивото на проинсулин на гладно – RR 5,2 (95% CI 1,5-17,3). Тази асоциация се е оказала независима от възраст, пол, ИТМ и изходния глюкозен толеранс. Лицата в най-високия квинтил за плазмена глюкоза на гладно и проинсулин и с фамилна обремененост със захарен диабет са се оказали във високо-рискова група, като 30% от тези лица са прогресирали към захарен диабет за периода на проследяване. Установено е също, че концентрациите на проинсулин са независим предиктор за обща и сърдечно-съдова смъртност, което до известна степен би могло да обясни повишеният сърдечно-съдов риск при предиабетните състояния (2).

Установихме, че снижената базална инсулинова секреция (оценена чрез индекс НОМА-%В) е значим определящ фактор за прогресиране от НГТ към захарен диабет тип 2, но не и от НГТ към диабет. И други автори са наблюдавали, че влошаването на бета-клетъчната функция е причина за преход от НГТ към захарен диабет (31).

Нашите резултати са в подкрепа на схващането, че при лицата, които прогресират към захарен диабет има двоен дефект – на нивото на инсулиновата чувствителност и инсулиновата секреция. Сходни данни за ролята на снижените инсулинова секреция и инсулинова чувствителност при прогресиране от предиабет в захарен диабет са съобщени и в други проучвания (5,8,9,22). Изходни данни и данни от петгодишно проследяване в проучването Inter99 е установило, че при лицата, развили НГТ, се наблюдава снижение само на инсулиновата секреция, докато при лицата, развили НГТ се установява снижение основно на инсулиновата чувствителност. При НГТ+НГТ е наблюдавано снижение и на двете. Преходът от нормален глюкозен толеранс към НГТ се характеризира със снижение на инсулиновата секреция, последвано от редуциране на чернодробната инсулинова чувствителност. Обратно, преходът към НГТ се характеризира със снижение на инсулиновата чувствителност и вторично недостатъчна бета-клетъчна компенсаторна секреция. Двете състояния са израз на различни патофизиологични механизми (8). Има данни, че прогресивното отпадане на бета-клетъчната функция е основният определящ фактор за прогресиране от нормален глюкозен толеранс към НГТ (5).

В настоящото проспективно проучване анализирахме връзката между промяната на различните показатели за период от една година и промяната на глюкозния толеранс. Степента на прогресиране от предиабет към захарен диабет е изследвана с регресионен анализ, който при провеждане на проследяване за относително кратък период от време (както е в случая – една година) дава точна информацията относно възможността на даден индивид да развие захарен диабет.

Най-мощна по отношение на прогресиране от предиабет в захарен диабет се оказва промяната на HbA_{1c} . Установихме, че всяко повишение на HbA_{1c} с 0,5% за период от една година увеличава риска за прогресиране от НГТ към диабет почти 10 пъти (RR 9,992, 95% CI 2,941-33,945) и от НГТ към захарен диабет – 3 пъти (RR 3,245, 95% CI 1,215-8,668). Това отново подчертава изключително голямото значение на изходното изследване, както и на проследяването на HbA_{1c} при лица с предиабет, което би могло да се използва и като основа за евентуални терапевтични интервенции.

Добре известно е, че наднорменото телесно тегло и затлъстяването са независими рискови фактори за развитие на захарен диабет. Установихме, че повишението на ИТМ с 1 kg/m^2 за период от една година увеличава почти двукратно риска за прогресиране от НГТ към захарен диабет (RR 1,889, 95% CI 1,09-3,275) и с 28% риска за прогресиране от НГТ към захарен диабет (RR 1,277, 95% CI 1,065-2.115) в сравнение с тези, при които телесното тегло не се е променило. Снижение на риска от бъдещо развитие на диабет с 19% при НГТ и с 20% при НГТ за всяко снижение на телесното тегло с 1 кг годишно е наблюдавано в проучването ADDITION, (27) а в интервенционно проучване с промяна в начина на живот при лица с НГТ е установено снижение на риска с 16% за всяко снижение на теглото с 1 кг. (10).

Нашите резултати показват, че всяко увеличение на обиколката на талия с 1 см за една година увеличава значимо риска за прогресиране от НГТ към захарен диабет с около 40% (RR 1,402, 95% CI 1,045-1,882). При групата с НГТ наблюдавахме значима зависимост между увеличението на процента на телесната мастна маса и прогресията към захарен диабет – всяко увеличение с 1% обуславя нарастване на риска с около 11% (RR 1,11, 95% CI 1,027-1,201).

И при двете групи с предиабет установихме зависимост между промяната на систолното артериално налягане и прогресията към захарен диабет тип 2. Всяко повише-

ние на систолното налягане с 5mmHg за период от една година е свързано със значимо нарастване на риска за преход към диабет – с 8% (RR 1,082, 95% CI 1,001-1,162) при НГТ и с 9% (RR 1,091, 95% CI 1,004-1,184) при НГТ. По отношение на диастолното налягане наблюдавахме значимо нарастване на риска за прогресия само от НГТ към захарен диабет с 18% (RR 1,183, 95% CI 1,041-1,343) при повишението му с 5 mmHg за период от една година; при групата с НГТ не наблюдавахме такава зависимост.

Установихме, че промяната на липидните параметри с времето е важен и значим предиктор за бъдещо прогресиране от НГТ към захарен диабет, но не и от НГТ към захарен диабет. Наблюдавахме, че всяко повишение на общия холестерол с 1 mmol/l и на триглицеридите с 1 mmol/l обуславя нарастване на риска за прогресиране от НГТ към захарен диабет съответно 3 пъти (RR 2,947, 95% CI 1,142-7,606) и 7,5 пъти (RR 7,516, 95% CI 2,196-25,726). И в други проучвания е наблюдавано снижение на риска за прогресиране от НГТ към захарен диабет при намаляване на нивото на триглицеридите (27).

В заключение, лицата с НГТ и НГТ, идентифицирани на базата на скрининг сред високо-рискова българска популация, имат (доста) висок риск за прогресиране към захарен диабет още в рамките на първата година след установяване на съответното отклонение в глюкозния толеранс. Тъй като наблюдавахме връзка между промяна на редица показатели и риска за прогресиране към захарен диабет, може да се направи извод, че захарният диабет е потенциално предотвратимо заболяване при условие, че нарушенията в глюкозния толеранс се установят своевременно и се вземат съответните мерки за промяна на факторите, които определят бъдещата прогресия към диабет, а именно – снижаване на телесното тегло (ИТМ), на обиколката на талия, на липидните показатели (общ холестерол и триглицериди) и HbA_{1c}, както и на артериалното налягане.

Благодарност: Проучването е проведено с подкрепата на грант на МОН (308/2007).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Abdul-Ghani M.A., C.P. Jenkinson, D.K. Richardson et al.** Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*, 55, 2006, 1430-1435.
2. **Alssema M., J.M. Dekker, G. Nijpels et al.** Hoorn Study. Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 28, 2005, 860-865.
3. **Barr E.L.M., P.Z. Zimmet, T.A. Welborn et al.** Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and lifestyle study (AusDiab). *Circulation*, 116, 2007, 1-7.
4. **Chiasson J.L., R.G. Josse, R. Gomis et al.;** STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 359, 2002, 2072-2077.
5. **DeFronzo R.A., M.A. Banerji, G.A. Bray et al.;** ACT NOW Study Group. Determinants of glucose tolerance in impaired glucose tolerance at baseline in the Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *Diabetologia*, 53, 2010, 435-445.
6. **Diabetes Prevention Program Research Group.** The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med*, 24, 2007, 137-144.
7. **Edelstein S.L., W.C. Knowler, R.P. Bain.** Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 46, 1997, 701-710.
8. **Faerch K., A. Vaag, J.J. Holst et al.** Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*, 32, 2009, 439-444.
9. **Guerrero-Romero F., M. Rodr?guez-Mor?n.** Assessing progression to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 36, 2006, 796-802.

10. **Hamman R.F., R.R. Wing, S.L. Edelstein.** Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*, 29, 2006, 2102-2107.
11. **Harris M.I.** Undiagnosed NIDDM: Clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16, 1993, 642-652.
12. **Harris M.I., R. Klein, T.A. Welborn et al.** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15, 1992, 815-819.
13. **Hu G., J. Lindstrom, T.T. Valle.** Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*, 164, 2004, 892-896.
14. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
15. **Knowler W., E. Barrett-Connor, S.E. Fowler.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346, 2002, 393-403.
16. **Lin J., M. Zhang, F. Song et al.** Association between C-reactive protein and pre-diabetic status in a Chinese Han clinical population. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 25, 2009, 219-223.
17. **Little R.R., J.D. England, H.M. Wiedmeyer et al.** Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 37, 1994, 252-256.
18. **Matthews D.R., J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 1985, 412-419.
19. **Nguyen T.T., J.J. Wang, T.Y. Wong.** Retinal vascular changes in prediabetes and prehypertension: New findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care*, 30, 2007, 2708-2715.
20. **Nijpels G., C. Popp-Snijders, P.J. Kostense et al.** Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 39, 1996, 113-118.
21. **Nijpels G.** Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 28(Suppl 2), 1998, 8-13.
22. **Osei K., S. Rhinesmith, T. Gaillard et al.** Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*, 27, 2004, 1439-1446.
23. **Pan X.R., G.W. Li, Y.H. Hu et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20, 1997, 537-544.
24. **Rajala U., Q. Qiao, M. Laakso et al.** Antihypertensive drugs as predictors of type 2 diabetes among subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*, 50, 2000, 231-239.
25. **Ramachandran A., C. Snehalatha, S. Mary.** The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49, 2006, 289-297.
26. **Rasmussen S.S., C. Glümer, A. Sandbaek et al.** Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia*, 50, 2007, 293-297.
27. **Rasmussen S.S., C. Glümer, A. Sandbaek et al.** Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia*, 51, 2008, 249-257.
28. **Schulze M.B., C.G. Solomon, N. Rifai et al.** Hyperproinsulinaemia and risk of Type 2 diabetes mellitus in women. *Diabet Med*, 22, 2005, 1178-1184.
29. **Sumner C.J., S. Sheth, J.W. Griffin et al.** The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 60, 2003, 108-111.
30. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 44, 1995, 968-983.
31. **Tripathy D., M. Carlsson, P. Almgren et al.** Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes*, 51(Suppl 1), 2002, S265-S270.
32. **Tuomilehto J., J. Lindström, J. Eriksson et al.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344, 2001, 1343-1350.
33. **Wareham N.J., C.D. Byrne, R. Williams et al.** Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22, 1999, 262-270.
34. **World Health Organization.** Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, *World Health Org.*, 2006.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Д-р Цветалина Танкова
Клиника по Диабетология, Клиничен Център
по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: tankova@iname.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova
Department of Diabetology, Clinical Center of
Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: tankova@iname.com

Нарушения във функцията на половата ос при мъже със затлъстяване

А. Томова, Р. Робева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински факултет, София

Disturbances in Function of Gonadal Axis in Males with Obesity

A. Tomova, R. Robeva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Известно е, че разпространението на затлъстяването достига епидемични стойности. От друга страна, то е рисков фактор за нарушения във фертилитета и е свързан с увреждане на сперматогенезата, еректилна дисфункция и промени в половите хормони. Мъжете със затлъстяване имат по-ниски нива на плазмения тестостерон и концентрациите на свързващия половите хормони глобулин. Уврежданията в сперматогенезата се дължат главно на хипоандрогенизъм и неблагоприятни ефекти вследствие повишените нива на естрогените, които са преди всичко деривати от ароматизацията на циркулиращия тестостерон в мастната тъкан. В този обзор се обсъждат възможните механизми на нару-

Abstract

It is known that incidence of obesity is reaching epidemic levels. On the other hand obesity is a risk factor for infertility and is associated with altered spermatogenesis, erectile dysfunction and hormonal changes. Obese men have lower plasma testosterone levels and sex hormone-binding globulin concentrations. The altered spermatogenesis is mainly due to hypoandrogenism and deleterious effect of increased levels of estrogens, predominantly derived from the aromatization of circulating testosterone in the adipose tissue. In this review we discuss the possible mechanisms of disturbances in gonadal axis regarding insulin resistance, low plasma androgen levels, inhibitory effects of estrogens at the hypothalamus and pituitary and the effects of leptin and other peptides that may influence centrally or directly on Leyding

шения в половата ос, които се отнасят до инсулиновата резистентност, ниските нива на плазмените андрогени, инхибиращия ефект на естрогените върху хипоталамуса и хипофизата и ефектите на лептина и други пептиди, които могат да влияят централно или директно върху функцията на Лайдиговите клетки. Взети са под внимание и други свързани със затлъстяването състояния като обструктивната сънна апнея.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: затлъстяване, хипогонадизъм, тестостерон

Теглото е тясно свързано с нормалното функциониране на половата система. Както повишеното, така и поднорменото тегло предизвиква нарушения в половото развитие и функцията на половата ос и при двата пола. Маснатата тъкан не бива да се разглежда като инертна тъкан, тъй като в нея се разиграват важни процеси, които имат отношение към метаболизма на индивида.

Фактори, свързани с влиянието на теглото върху половата функция

Ролята на nucleus arcuatus в хипоталамуса за регулиране на енергийния баланс е добре известна. Nucleus arcuatus съдържа неврони, експресиращи проопиомеланокортин/кокаин- и амфетамин- регулиран транскрипт (POMC/CART), при което активирането на храненето се потиска. Но при активирането на друга група неврони в nucleus arcuatus, като неврпептид Y/агути-свързания протеин (NPY/AgRP), храненето се стимулира (15). Въпреки че голяма част от клетъчните и молекулярни механизми, свързани с енергийния баланс и репродукцията, както и местата в мозъка, които медиат тези функции не са напълно проучени, добре известно е, че репродуктивната ос

cells' function. Obesity related conditions such as obstructive sleep apnea is also taken into consideration.

KEY WORDS: dendritic cells, carcinoma, thyroid gland.

има способност да реагира на промените в метаболитното състояние на организма.

Влиянието на теглото върху половите функции и по-специално репродукцията зависи най-вече от няколко фактора:

- 1) степен на нарушение в теглото,
- 2) начин на разпределение на маснатата тъкан и
- 3) възраст.

Тежестта на отклоненията в половата сфера зависят от степента на нарушенията в телесното тегло като при по-високостепенното затлъстяване се намират по-честни нарушения в половата функция.

Значение за отклоненията във функцията на половата ос има и начина на разпределение на маснатата тъкан. От двата основни модела на разпределение на маснатата тъкан по-висок риск за причиняване на отклонения във функцията на половата ос има андрогенното (висцерално) затлъстяване, което е свързано с промяна в инсулиновата чувствителност. Тя от своя страна има пряко отношение към нарушенията в репродукцията. При гиноидно (периферно) затлъстяване маснатата тъкан се натрупва предимно подкожно, около бедрата и ханша, поради което то е с минимален риск от метаболитни и сърдечно-съдови усложнения.

Отклоненията в половата функция, свързани със затлъстяването, имат и различни форми на клинична изява през различните периоди от развитието на мъжа: пубертет, зряла възраст и стареене.

Връзката между телесната мазнина и началото на пубертета у момчетата и момичетата не е една и съща. За разлика от женския пол се смята, че по-високият индекс на телесната маса (BM^2) в детството предизвиква забавяне на пубертета у момчетата (18).

Както в Масачузетското проучване (7), така и при Европейското проучване (29) на стареещите мъже се установява, че тези които са били със затлъстяване, независимо дали е било централно или генерализирано, имат по-голямо намаление в нивата на общия и свободния тестостерон в сравнение с тези, които не са имали никога затлъстяване. Нормалното остаряване се характеризира с промени в телосложението, включително с повишаване на абдоминалната мастна тъкан и загуба на скелетна мускулна маса. С напредване на възрастта нивата на тестостерона и дихидротестостерона се понижават, като промените в тестостероновите нива са частично свързани с промяната на мастното разпределение (7).

Основни механизми за развитие на хипогонадизъм при мъже със затлъстяване

Произходът на хипогонадизма при мъже със затлъстяване е мултифакторен (19). Основните механизми са свързани с повишаване на инсулиновата резистентност, с въздействието на някои адипоцитокини и невропептиди, с отклонения в дейността на хипоталамуса, с нарушената конверсия на стероидите в мастната тъкан, а при някои индивиди и с наличното апное по време на сън.

От друга страна, трябва да се има предвид, че половите хормони и у двата пола са важен модулатор на метаболитните нарушения (19). Тестостеронът оказва известен блокиращ ефект върху превръ-

щането на преадипоцитите в адипоцити и по-този начин възпрепятства способността на мастната тъкан да се увеличава и благоприятства образуването на мускулна тъкан (27). Така че хипотестостеронемията предразполага към увеличаване на мастната тъкан. Ето защо при хипогонадизъм, където тестостеронът е понижен, се натрупват в по-големи количества мастни клетки и почти винаги той се свързва от затлъстяване. След започване на заместващо лечение с тестостерон мастната тъкан се редуцира и се развива мускулна.

Именно поради това популационните проучвания показват, че серумно ниво на тестостерона под нормата е независим рисков фактор за развитие на захарен диабет и метаболитен синдром при мъжете. Според някои автори дори по-ниско ниво на тестостерона у мъже на възраст 20-39 години може да предскаже развитието на метаболитен синдром в по-късна възраст (13).

Влияние на разпределението на мастната тъкан и инсулиновата резистентност върху нивата на андрогените в плазмата

Тестостеронът в плазмата се намира като свободен или несвързан тестостерон, свързан с албумин и със свързващия половите хормони глобулин (СПХГ). Затлъстяването е свързано с намаляване на серумните нива на общия тестостерон и СПХГ (20, 23). Съществува обратна корелация между нивата на плазменния общ тестостерон, свободния тестостерон и СПХГ от една страна и висцералната мастна тъкан от друга, която е значително по-здрава, отколкото обратната връзка на общия тестостерон, свободния тестостерон и СПХГ съответно с BM^2 (20). Едва ли не един от всеки 4 мъже със затлъстяване има общ тестостерон под референтните граници за мъже с нормално тегло (20). Различни проучвания показват обратна корелация между нивата на серумния тестостерон и концентрациите на инсулина на гладно при затлъстелите мъже (23, 28). При изследваните от нас млади

мъже с метаболически синдром се установи обратна корелация между нивата на общия тестостерон и индекса на телесна маса ($r = -0,555$, $p = 0,011$) и се откри аналогична корелация между нивата на тестостерона и инсулина ($r = -0,559$, $p = 0,010$) (23). Предполага се, че тази корелация може да е свързана със затлъстяването и нивата на СПХГ, но би могла и да е независима от тях. Изследванията показват, че тази връзка най-вероятно е двупосочна. Инсулинът играе важна роля при регулиране на репродуктивната функция. В клетъчни култури е установено, че той стимулира секрецията на GnRH от невроните в хипоталамуса, отделянето на гонадотропини от клетките на хипофизата и секретирането на тестостерон от Лайдиговите клетки (15). При затлъстели мъже хиперинсулинемията леко покачва тестостероновите нива, докато понижените инсулиновите нива редуцират серумните концентрации на тестостерона (28). Този стимулаторен ефект на инсулина върху хипоталамо-хипофизо-гонадната ос изглежда в противоречие с обратната корелация между нивата на тестостерона и инсулина, намерена при различните проучвания. Обаче този очевиден парадокс може да бъде обяснен с понижената чувствителност на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос към инсулиновото действие в условията на инсулинова резистентност. Piteloud и сътр. установяват при мъже убедителна положителна корелация между стимулираната с човешки хорионгонадотропин тестостеронова секреция и инсулиновата чувствителност и освен това, че инсулиновата резистентност е свързана с понижена секрецията на тестостерон от самите Лайдиговите клетки (21).

Ефект на адипоцитокините и някои невропептиди

Маснатата тъкан трябва да се разглежда като един голям ендокринен орган. От нея се отделят редица активни субстанции. Тези фактори, наречени адипокини или

адипоцитокини, могат да въздействат локално по авто- или паракринен начин като предизвикат метаболически, имунологични или ендокринни ефекти, засягащи целия организъм (10). Чрез тях се осъществява връзката между маснатата тъкан и хипоталамо-хипофизарната система, която дигрижира функцията на останалите ендокринни жлези в организма. Някои от тези адипоцитокини се вместват активно в дейността на половата ос.

Затлъстяването е свързано с повишени плазмени нива на **лептина**, секретиращ се от адипоцитите, който оказва влияние върху гонадната ос. Концентрацията му тясно корелира с процента на затлъстяване и информира мозъка за количеството на маснатата тъкан в тялото. Той действа като сигнал на насищане върху хипоталамичните центрове за хранителен внос и енергиен разход и участва в регулацията на апетита. Също така въздейства и на метаболизма чрез регулиране на β -3 адренорецепторите и инсулиновата секреция. Isidori и сътр. проучват връзката на лептина с базалните и стимулираните от хорионгонадотропин нива на половите хормони у мъже под 60 години и установяват, че нивата на лептина в циркулацията корелират с концентрациите на общия и свободен тестостерон и че лептинът е най-добрият хормонален предиктор за пониски нива на андрогените у мъже със затлъстяване (16). Рецептори за лептин се намират и в тестикуларната тъкан и поради това той може да играе роля за намаляване на нивата на андрогените у затлъстели мъже. Ефектът на лептина върху репродукцията се определя от мястото на действието му. Предполага се, че лептинът стимулира синтеза или секрецията на освобождаващия хормон на гонадотропните хормони (GnRH) от невроните в хипоталамуса или секрецията на гонадотрофите от хипофизата. При затлъстяване обаче централните рецептори за лептин са много чувствителни към ниски концентрации и са защитени от хиперлептинемия

чрез насищане на транспортните системи през кръвно-мозъчната бариера, докато периферните лептинови рецептори са изложени на директно въздействие на лептина, което има негативен ефект върху стероидогенезата в гонадите (16). Намерена е обратна корелация на нивата на лептина с инхибин В, общият тестостерон и СПХГ, което подсказва тясна връзка между лептина и тестикларната функция (30). Лептинът има отношение и към сперматогенезата: неговите физиологични нива са необходими за нормалната продукция на мъжките гаметите (30).

Галанинът е невропептид, който предизвиква хиперфагия и понижен енергиен разход чрез централни и периферни механизми. Намира се главно в централната нервна система и стомашно-чревния тракт. Той действа преди всичко на хипоталамично ниво върху усвояването на мастите чрез невроните на паравентрикулярното ядро, медиалната преоптична зона и *emipentia mediana*. Галанинът се влияе в значителна степен от естрогенна стимулация и тази взаимовръзка между естрогени и галанин може да се свърже с отлагането на мазти след пубертета (26). Освен това галанинът стимулира стероидогенезата в Лайдиговите клетки чрез потенциране ефекта на гонадотропините и на GnRH (25).

Грелинът е пептид, който играе важна роля в регулацията на апетита и се отделя главно от стомаха и панкреаса. Той е хормон на гладата, който повишава апетита преди хранене и го понижава след това, като информира организма за енергийния баланс на мозъка и тялото. Намерена е сигнификантна обратна корелация между серумния грелин и стойностите на тестостерона, лутеинизиращия хормон (ЛХ) и фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) (2). Грелинът причинява както забавяне на пулсовете на ЛХ у хора така и намаляване на амплитудата им (2).

Някои други адипоцитокини като **адипонектинът** и **резистинът**, имат отношение към инсулиновата резистентност и оказват влияние, макар и косвено, върху репродукцията. Адипонектинът подобря-

ва инсулиновата чувствителност в цялото тяло и регулира енергоразхода чрез хипоталамуса, а резистинът повишава инсулиновата резистентност (19). Нивата на адипонектина при мъже са в обратна корелация със стадията на пубертетното развитие, BMI и нивата на тестостерона. Понижението в нивата на адипонектина е по-изразено при мъже със затлъстяване в сравнение с тези, които имат нормално тегло (4).

Нарушена конверсия на стероидите в мастната тъкан

При затлъстяване има някои основни нарушения в метаболизма на стероидните хормони. Възможността на мастната тъкан да натрупва половите стероиди в адипоцитите и да ги метаболизира и конвертира чрез действието на локални ензими, може значително да повлияе на функционалното състояние на репродуктивната ос. При затлъстяване е повишена активността на 17 β -хидроксистероид дехидрогеназата (P-450c17), която конвертира андростендиона до тестостерон (тип 3), естрогена до естрадиол (тип 1) и дехидроепиандростерона (ДХЕА) до андростендиол (3).

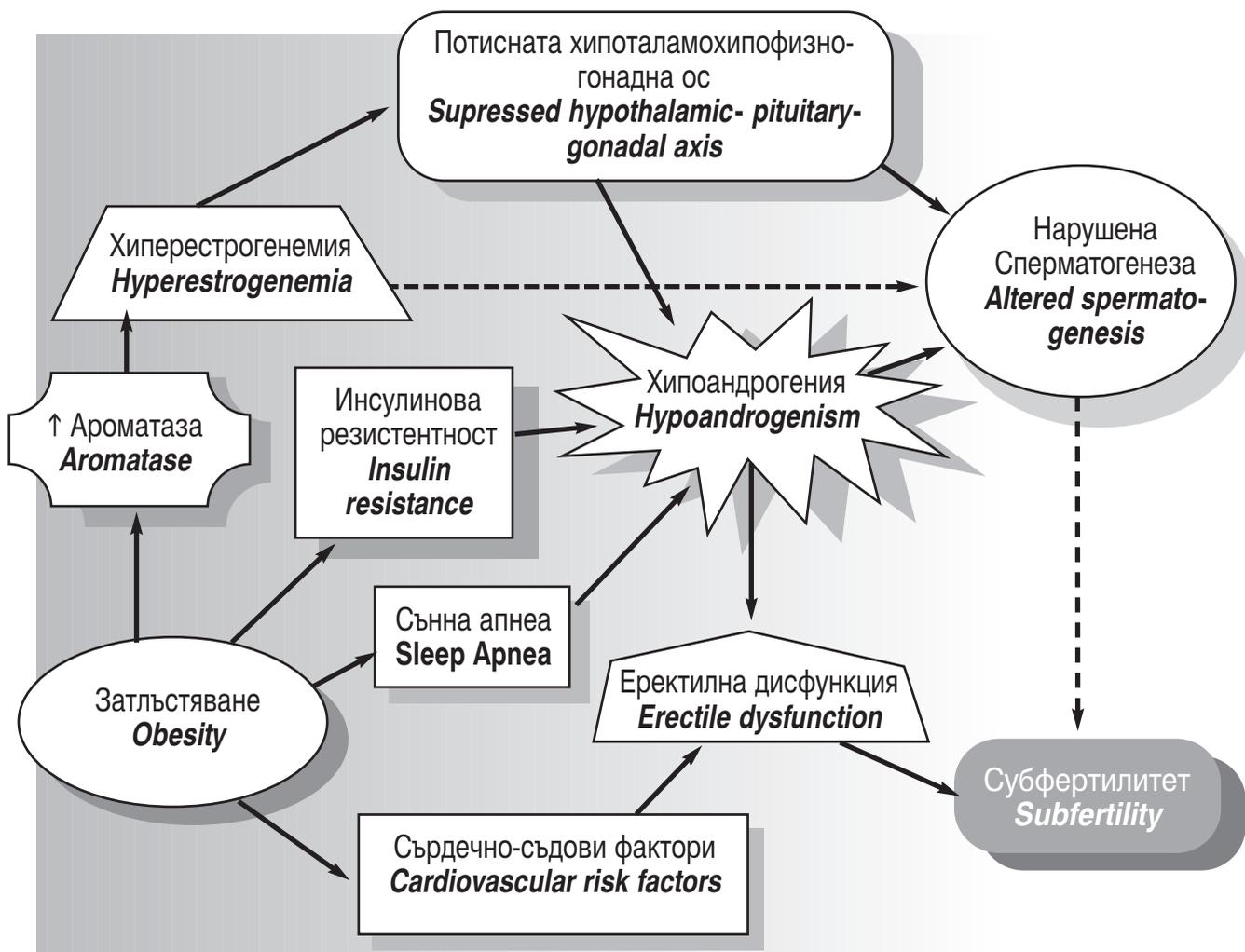
Цитохром P-450 зависи от аромата за медира конверсията на андрогени в естрогени, като превръща тестостерона в естрадиол и андростендиона в естрон. При затлъстяване активността на този ензим е повишена и се нарушава баланса между андрогените и естрогените (10). Това променено съотношение в полза на естрогените води до нарушения в репродукцията (8, 28).

Трябва да се отбележи, че мастната тъкан не синтезира глюкокортикоиди *de novo*, но кортизолът е въввлечен в патогенезата на затлъстяването чрез локален пререцепторен метаболизъм (3). В черния дроб и мастната тъкан съотношението кортизон – кортизол се регулира от 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 1 (11- β HSD-1). Този ензим играе решаваща роля в определяне на интрацелуларните глюкокортикоидни концентрации чрез регенериране на активен глюкокортикоид (корти-

зол при хората и кортикостерон при гризачите) от неактивни форми (22). При затлъстяване активността на 11-βHSD-1 се повишава и съотношението се измества в полза на кортизола (10). Кортизолът повишава ароматазната активност и по този начин въздейства върху конверсията на половите стероиди (3). Следователно, при увеличаване на мастната тъкан могат да се променят циркулиращите нива на половите стероиди и баланса между бионаличните естрогени и андрогени. Хиперестрогенемията понижава плазмените тестостеронови нива чрез потискане секрецията на хипофизарните гонадотрофи по закона

за обратната връзка. Поради тези причини нивата на ЛХ и ФСХ са понижени при мъже със затлъстяване и се наблюдава дискретен хипогонадотропен хипогонадизъм (Фиг.1).

Естрогените са биологично по-активни от тестостерона дори и в малки концентрации. Те могат да увредят сперматогенезата директно в тестиса, както и чрез повлияване на гонадотропната секреция по пътя на обратната връзка (12). Естрогените имат двойни места на негативна обратна връзка върху хипоталамо-хипофизо-гонадна ос, като действат на хипоталамуса за намаляване на пулсовата чес-



Фигура 1. Механизми на нарушенията в половата ос у мъже със затлъстяване (по Hammoud и съвм., 2006)

Figure 1. Mechanisms of disturbances of gonadal axis in males with obesity (Hammoud at al., 2006)

тома на GnRH и на хипофизата за понижаване секрецията на LH (14). Повишената естрогенизация при мъжете със затлъстяване обикновено клинично е дискретна. Редки са случаите с гинекомастия, импотентност и феминизация (6).

Централни ефекти и пулсалитет на LH

Хипоталамусът играе ключова роля за подържане на фертилитета при всички видове бозайници. Пулсовият генератор на GnRH е крайно чувствителен на енергийни промени. Пулсовете на GnRH лесно се потискат при намален хранителен внос, висока или ниска температура на околната среда, прекомерно физическо натоварване и се връщат отново до нормата веднага след възстановяване на енергийния баланс. Секрецията на LH от хипофизата се контролира чрез пулсативното отделяне на GnRH от невроните в преоптичната зона на хипоталамуса и същевременно е под контрола на отрицателната обратна връзка на половите стероиди, на тестостерона и на естрадиола на нивото на хипоталамуса, където андрогените водят до забавяне на хипоталамичния пулсов генератор с последващо намаление в честотата на пулсативното отделяне на LH (11). Има голяма линейна корелация между сумата от амплитуди на LH при всеки индивид и нивата на плазменния тестостерон. Понижаването на нивата на LH и пулсовата амплитуда на LH зависи от степента на затлъстяване и се наблюдава главно при мъже с високостепенно затлъстяване с BMI над 40 (11).

Ефект на затлъстяването върху Лайдиговите клетки и тестикуларна функция

Функционални проучвания, при които е използвана единична доза човешки хорион гонадотропин (hCG) показват, че у мъжете със затлъстяване върховите тестостероновите концентрации са по-ниски в сравнение с тези при мъжете без затлъстяване (16).

При изследване на млади мъже с метаболитен синдром се установяват не само

сигнификантно по-ниски стойности на общия и свободен тестостерон в сравнение с тези с нормално тегло (23), но и сигнификантно по-ниски нива на инхибин В и антимюлеровия хормон (AMH), което показва, че при тези болни има увреждане както на функцията на Лайдиговите, така и на Сертолиевите клетки (24).

Затлъстяване и сперматогенеза

Затлъстяването е свързано и с нарушения в сперматогенезата. То уврежда инфертилитета у мъже директно и индиректно като предизвиква нарушения в съня и сексуалното поведение, хормоналния профил, скроталната температура и семенните параметри.

При мъже с намален фертилитет затлъстяването се среща 3 пъти по-често, отколкото при мъже с идиопатичен или с инфертилитет от страна на съпругата (12). Проучване в Дания намира, че както мъжете с BMI под 20 kg/m², така и тези с BMI над 25 kg/m² имат намаление в концентрацията на спермата и общия брой на сперматозоидите в сравнение с мъжете с BMI между 20 и 25 kg/m², въпреки че морфологията и мотилитетът остават същите (17). Робева и съавт. установяват, че общата подвижност на сперматозоидите е понижена при мъже с метаболитен синдром в сравнение със здрави със същото тегло и, че концентрацията, общият брой на сперматозоидите в еякулата, както и тяхната подвижност са сигнификантно по-ниски при мъжете с метаболитен синдром, които имат BMI над 30 в сравнение с тези с BMI под 30 kg/m² (1). Смята се, че намаляването на концентрацията на сперматозоидите и на общия им брой може би е в резултат на намаляването на серумния тестостерон, СПХГ и инхибин В, както и на повишаване на нивата на естрадиола с покачването на BMI (17).

Инхибин В, който е един от най-точните маркери за нормална сперматогенеза, е с 25-32% по-нисък у затлъстели мъже в сравнение с такива с нормално тегло.

Затлъстяване и еректилна дисфункция

Някои проучвания установяват, че 79% от мъжете с еректилна дисфункция са с наднормено тегло или затлъстяване (9). Връзката между затлъстяване и еректилна дисфункция може да се обясни до известна степен с повишените нива на някои проинфламаторни цитокини. Тези маркери на възпаление са в положителна корелация с нарушената функция на ендотела, която е свързана директно с еректилната дисфункция чрез азотния окис. Не е ясно дали асоциацията е независима или се дължи на сърдечно-съдовите фактори, които обикновено съпътстват затлъстяването. Хипоандрогенизмът също допринася за сексуалните нарушения при мъжете със затлъстяване. При редуциране на теглото с повече от 10% настъпва подобрение в еректилната функция.

Сънна апнея

Обструктивната sleep арнея е свързана с периодична хипоксия и фрагментиране на съня. Около $2/3$ от болните с обструктивната sleep арнея са със затлъстяване. Смята се, че обструктивна sleep арнея е причинно свързана с метаболитния синдром. Комбинацията от метаболитен синдром и обструктивна sleep арнея се определя като „синдром Z“ (5). Предполага се, че по-ниските нива на тестостерона при тези болни са в резултат на затлъстяването и в значително по-малка степен са свързани с фрагментирането на съня и с хипоксемията. Тези отклонения се отразяват негативно на сперматогенезата и репродуктивния потенциал на мъжа. Възможно е нарушенията в хипоталамо-хипофизо-гонадната ос да са породени от реактивните свободни радикали (ROS), които се дължат на повтарящата се хипоксия, възпаление и отделяне на адипоцитокени (5).

Заключение

Нормалното тегло е важно условие за правилното функциониране на гонадната ос. Отклоненията в енергийния баланс пре-

дизвикват промени в хипоталамуса, включително и на множество потискащи или стимулиращи приема на храна невротропици, които от друга страна регулират и отделянето на GnRH като го инхибират. Ето защо отклоненията в теглото причиняват нарушения в половата функция по типа на хипогонадотропен хипогонадизъм. Все повече и повече съединения се влияват в регулацията както на репродуктивната ос, така и в метаболизма на мастната тъкан и мозъка, и става ясно, че множеството сигнали и механизми са тясно свързани и работят в пълен синхрон за да могат да се осъществят нормалните физиологични порцеси на репродукцията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Робева Р, Сестримска Н, Атанасова И, Механджиев ЦВ, Томова А, Куманов Ф.** Спермални нарушения при мъже със затлъстяване и метаболитен синдром. *Акушерство и гинекология*, 47, 2008, 3, 11-14.
2. **Abou Heif HM, Deif MM, Abdel Aziz HK.** Effect of food restriction on ghrelin in adult males rats and its relation to male reproductive hormones. *Andrologia*, 42, 2010, 97-105.
3. **Ahima RS, Flier JS.** Adipose tissue as endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 11, 2000, 8, 327-332.
4. **Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen T, Bluher S, Keller E, Bluher M, Kiess W.** Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2004, 4053-4061.
5. **Calvin A, Albuquerque F, Lopez-Jimenez F, Somers VK.** Obstructive sleep apnea, inflammation and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7, 2009, 4, 271-277.
6. **Cohen P.** The metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia*, 41, 2009, 4, 2005-2006.
7. **Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinley JB.** Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65, 2006, 125-131.
8. **du Plessis SS, Kashou A, Gupta A, Agarwal A.** Is there a link between exercise and male factor infertility? *The Open Reproductive Science Journal*, 2011, 3, 105-113.

9. **Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB.** Erectile dysfunction and coronary risk factors, prospective results from the Massachusetts male ageing study. *Prev Med*, 30, 2000, 328-338.
10. **Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z.** Endocrinology of adipose tissue – an update. *Horm Metab Res*, 39, 2007, 314-321.
11. **Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A.** Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 1994, 997-1000.
12. **Hammoud A, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT.** Obesity and Male Reproductive Potential. *J Androl*, 27, 2006, 5, 619-626.
13. **Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Rosskopf D, Nauck M, Schöfl C, Wallaschofski H.** Prediction of Metabolic Syndrome by Low Serum Testosterone Levels in Men. Results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*, 58, 2009, 2027-2031.
14. **Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley Jr WF.** Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2000, 3027-3035.
15. **Hill JW, Elmquist JK, Elias CF.** Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294, 2008, E827-E832.
16. **Isidori AM, Caprio M, Stroolillo F, Moretti C, Frasese G, Isidori A, Fabbri A.** Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 3673-3680.
17. **Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE.** Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fertil Steril*, 82, 2004, 863-870.
18. **Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC.** Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164, 2010, 2, 139-144.
19. **Mah PM, Wittert GA.** Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*, 316, 2010, 180-186.
20. **Nielsen TL, Hagen C, Wraae K, Brixen K, Petersen PH, Haug E, Larsen R, Andersen M.** Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 2007, 2696-2705.
21. **Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ.** Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2005, 2636-2641.
22. **Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingston D, Johnson O, Walker BR.** Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 1418-1421.
23. **Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov P.** Low testosterone levels and unimpaired melatonin secretion in young males with metabolic syndrome. *Andrologia*, 2006, 38, 6, 216-220.
4. **Robeva R, Tomova A, Kirilov G, Kumanov P.** Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels reflect altered Sertoli cell function in men with metabolic syndrome. *Andrologia*, 2012; doi:10.1111/j.1439-0272. 2011.01185.x. [Epub ahead of print]
25. **Romanelli F, Fillo S, Isidori A, Gaudino S, Conte D.** Galanin stimulates steroidogenesis in rat Leydig cells. *Life Sci*, 63, 1998, 4, 255-263.
26. **Shen ES, Meade EH, Perez MC, Deecher DC, Negro-Vilar A, Lopez FJ.** Expression of functional estrogen receptors and galanin messenger ribonucleic acid in immortalized luteinizing hormone-releasing hormone neurons: estrogenic control of galanin gene expression. *Endocrinology*, 139, 1998, 939-948.
27. **Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Braga M, Yuan X, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S.** Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3 L1 cells: nuclear translocation of androgen receptor complex with β -catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical wnt signalling to down-regulate adipogenic transcription factors. *Endocrinology*, 147, 2006, 141-154.
28. **Tsai BC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Bojko EJ.** Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes care*, 27, 2004, 861-868.
29. **Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D.** Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2008, 2737-2745.
30. **Zorn B, Osredkar J, Meden-Vrtovec H, Majdic G.** Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl*, 30, 2007, 5, 439-444.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Анелия Томова, гм

Клиничен център по Ендокринология и Геронтология
София, ул. „Здраве“ № 2,

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Analia Tomova, PhD

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology
Sofia, 2, Zdrave Str.

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Проф. Б. Лозанов
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите 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 с описание. На гърба на всяка фигура се нагисват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

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

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

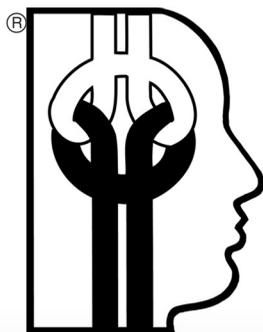
Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ

Отговорен редактор
Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

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

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

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

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