



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Ñî èñàí èà
í à Áúëäðñëîî äðóæáñòâî
ï î áí äî êðèíî êî ãü
(ÁÄÅ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),
Г. Ердоган (Анкара), Е. Збранка (Яш), А. Изигори
(Рим), Б. Каранфилски (Скопие), П. Кенгъл-
Тейлър (Нюкасъл на Тајн), М. Кокулеско
(Букурещ), Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас
(Атина), 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), D. A. Koutras (Athens), G. Krassas
(Thessaloniki), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag
(Munster), A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

Ñî èñàí èà / The journal is indexed by:

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

Ñî èñàí èà

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XII, книжка 4, 2007

Съдържание

Оригинални статии

- Анна-Мария Борисова, Русанка Ковачева, Александър Шинков, Илиана Атанасова, Йордан Влахов, Нина Асланова, Лилия Даковска, Мирчо Вуков**
Ендокринни заболявания и сърдечно-съдов риск 188
- Невена Чакърова, Цветалина Танкова, Мариета Лазарова, Илиана Атанасова, Нина Асланова, Лилия Даковска**
Характеристика на липидния профил при предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс 203
- Елка Божкова, Владимир Христов**
Психологичен профил на диабетика. Несъзнавани съпротиви към режима на лечение при захарен диабет 211
- Ж. Бонева, М. Боянов, В. Христов**
Оценка на измененията в телесния състав на група от възрастната българска популация с помощта на биоелектрически импеданс 218

Обзор

- Александър Шинков**
Роля на Fas/FasL в клетъчното увреждане при аутоимунните заболявания на щитовидната жлеза 226

Хроника 236

Указания за авторите 237

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

Ендокринни заболявания и сърдечно-съдов риск

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

Университетска специализирана болница по ендокринология, Медицински университет – София

*Национален център по здравна информация, Медицински университет – София

Endocrine Disorders and Cardiovascular Risk

Anna-Maria Borissova, Roussanka Kovatcheva, Alexander Shinkov, Iliana Atanassova, Jordan Vlahov, Nina Aslanova, Lilia Dakovska, Mirtcho Vukov*

University hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria

*National Center for Health Information, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са голям здравен проблем за всяка страна в икономически, клиничен и човешки аспект.

Изследвани са 2404 лица (1343 жени на средна възраст–48,68±14,4г и 1061 мъже на средна възраст–46,51±14,49г, NS), разпределени в три възрастови категории–\$20-44г (n=1067), 45-59г(n=850), \$60г(n=487).

Проучването включва: персонално интервю с въпросник; клинично изследване; кръвни проби от кубиталната вена за изследване на кръвна захар, TSH, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди.

Резултати: Налице много тясна значима връзка между възрастта и честотата на ССЗ – 79,8 % от лицата със ССЗ са \$60г, $p<0,001$. С напредване на възрастта нараства значимо честотата на диабета, нару-

Abstract

Cardiovascular disorders (CVD) are a serious health-care problem for every country from economical, clinical and humane point of view.

Two thousand four hundred and four subjects (1343 female mean age 48,68±14,4 y and 1061 male, mean age 46,51±14,49 y, NS), divided into three age groups (\$20-44 y, 45-59 y, \$60y) were included in the study. All participants filled a questionnaire form, then underwent clinical examination and blood was drawn for blood glucose, TSH, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides.

Results: A significant correlation was found between age and CVD prevalence. 79,8% of the subjects with CVD were \$60 years of age, $p<0,001$. Prevalence of diabetes and thyroid dysfunction increased with age, as did the abdominal obesity, hypertension and dyslipidemia related to

шенията в тиреоидната функция и свързаните с тях – абдоминално затлъстяване, хипертония и дислипидемията ($p < 0,001$).

Сред лицата със ССЗ в сравнение с лицата без ССЗ значимо по-голяма е честотата на: голяма обиколка на талията (89,3% срещу 60,7%, $p < 0,001$), хипертонията (89,28% срещу 42,13%, $p < 0,001$), общия холестерол, LDL-хол, HDL-хол и ТГЛ ($p < 0,001$). Честотата на нарушената тиреоидна функция при лицата със ССЗ е със 74,7% по-висока в сравнение с лицата без ССЗ (14,5% срещу 8,3%). Честотата на диабета при лицата със ССЗ е 2,5 пъти по-висока в сравнение с лицата без ССЗ (20,24% срещу 7,94%).

Сред жените със ССЗ диабетът е 4 пъти по-чест в сравнение с жените без ССЗ (25,0% срещу 6,6%, $p < 0,05$), а честотата на тиреоидните нарушения е почти идентична (10,0% срещу 9,68%). Сред мъжете ситуацията е огледална – тиреоидните нарушения са 3 пъти по-чести при мъжете със ССЗ в сравнение с мъжете без ССЗ (18,2% срещу 6,5%, NS), а диабетът е с почти идентична честота (11,4% срещу 9,7%). Това е много интересна и изключително важна констатация, която трябва да ни насочи към по-агресивно диагностично търсене и провеждане на скрининг едновременно за тиреоидни заболявания и диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: сърдечно-съдови заболявания; диабет; нарушения в тиреоидната функция; голяма обиколка на талията; дислипидемия; хипертония;

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са голям здравен проблем за всяка страна в икономически, клиничен и човешки аспект. Разпространението и тежестта на ССЗ нараства с напредване на възрастта. Превъзвешава се застаряване на населението в света, което означава увеличение на финансовите разходи за лечение (21).

По данни на Националния център по здравна информация стандартизираният коефициент за смъртност от болести на

them ($p < 0,001$).

Significantly higher prevalence of increased waist circumference (89,3 % vs. 60,7 %, $P < 0,001$), hypertension (89,28 % vs. 42,13 %, $p < 0,001$), high total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and Tgl ($p < 0,001$) was observed in the group with CVD as compared to that without. Thyroid dysfunction prevalence in subjects with CVD was 74,7% higher than in the group without CVD (14,5 % vs. 8,3 %). Diabetes prevalence was 2,5-fold higher in the CVD group as compared to the non-CVD (20,2 % vs. 7,94 %).

Diabetes was 4-fold more prevalent in female subjects with CVD than in those without CVD (25,0% vs. 6,6%) while thyroid dysfunction prevalence did not differ (10,0% vs. 9,6%). A mirror situation was observed in males. Thyroid disorders were 3 times more frequent in men with CVD than in those without (18,2% vs. 6,5%, NS), while diabetes prevalence was similar (11,4% vs. 9,7%). This is an interesting and important observation that should lead us to more aggressive diagnostic work out and concurrent screening for both thyroid disorders and diabetes.

KEY WORDS: cardiovascular disorders, diabetes, thyroid dysfunction, waist circumference, dyslipidemia, hypertension

органиите на кръвообръщението на 100 000 души население за 2004 г. е с 53 % по-висок (685,35 срещу 447,99) в България в сравнение с Европейския съюз. Прогнозата на същия център е за следващите 3 години (2007-2010 г.) в България стандартизираният коефициент за тази смъртност да се увеличи с още 2,5 % (от 996,28 на 1021,53) (4).

Сноpeg National Public Health Service Wales (2005) стандартизираната по възраст сърдечно-съдова смъртност (ССС) за

периода 1968-2001г намалява прогресивно в редица западно-европейски страни (с около 50% в Австрия и Финландия) (20). По-ефективната работа с лица с хронични заболявания свързани със сърдечно-съдовите усложнения, ще бъде полезна стъпка в посока за подобрене в здравния статус на населението в страната и за изработване на успешна здравна стратегия (20).

Захарният диабет е оценено, че засяга около 8,3 % от населението в нашата страна и броят на диабетиците ще се увеличава поради застаряване на населението и повишението в честотата на рисковите фактори като затлъстяване (1, 26).

Нарушенията в тиреоидната функция е известно, че са един от факторите за развитие на сърдечно-съдови усложнения. Оказва се, че субклиничният хипотиреоидизъм респ. хипертиреоидизъм значимо повишават ССС ($p < 0,02$) по данни на Iervasi G. et al, 2007 (14). Честотата на нарушенията в тиреоидната функция в нашата страна е 8,51 % (2).

Настоящото проучване се фокусира върху ССЗ и свързаните с тях хронични ендокринни заболявания – диабет и нарушения в тиреоидната функция, които и самостоятелно значително натоварват здравната система и увреждат дългосрочно здравния статус на населението.

Материал и методи

Изследвани са 2404 лица (1343 жени на средна възраст-48,68±14,4г и 1061 мъже на средна възраст-46,51±14, (изчислен индекс на телесна маса-BMI); 49г, NS), разпределени в три възрастови категории- 20-44г (n=1067), 45-59г(n=850), 60г(n=487).

Проучването включва:

1. Персонално интервю с въпросник проведено с помощта на член от изследователския екип; включени са въпроси относно възраст, пол, наличие на известно сърдечно-съдово заболяване-миокарден инфаркт, стенокардия (стабилна, нестабилна), ритъмно нарушение, инсулт;

2. Клинично изследване-обиколка на талия според изискванията на International Diabetes Federation (IDF) и при отчитане според критериите за кавказката раса за мъже и жени (WC\$94/80cm) (6); ръст, тегло - (изчислен индекс на телесна маса-BMI); измерено кръвно налягане според стандартните изисквания (11);

3. Кръвни проби от кубиталната вена след 12-часов предшестваш глад за изследване на кръвна захар (КЗ), TSH, общ холестерол (Хол), HDL-холестерол (HDL-хол), LDL-холестерол (LDL-хол), триглицериди (ТГЛ) (12);

Плазмената глюкоза е изследвана чрез автоматизирана глюкооксигазна процедура с Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche), кръвна захар $4,9 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ и Presipath (Roche), кръвна захар- $12,6 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$. Лицата са оценени като здрави при кръвна захар на гладно $\#6,0 \text{ mmol/l}$ и като диабетици при кръвна захар $\#7,0 \text{ mmol/l}$ (23). Стандартен ОГТТ със 75g глюкоза в 250ml вода е проведен и кръвната захар е измерена на 120та минута при лица с кръвна захар на гладно между 6,1 и 6,9mmol/l.

Изследван е usTSH (MEIA) от напълно автоматизиран анализатор AxSYM, ABBOTT, USA. Аналитичната и функционалната сензитивност на метода е определена като $0,011 \mu\text{UI/ml}$ и кореспондира с препоръките на ATA да бъде $\#0,02 \mu\text{UI/ml}$. Данните от измерванията при качествения контрол на hTSH са изпълнени съгласно препоръките на Българския Национален стандарт по Клинична лаборатория и имунология от 2006 (inter-assay coefficient of variation CV % = 5,64, accuracy-BIAS % = 0,8 and total error (TE %) = 11,8 for 95 % confidence limit) (3). Американската Тиреоидна асоциация (ATA) и националните Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания от 2005 препоръчват при скрининг за нарушения в тиреоидната функция да се изследва TSH (5,7). При отчитане на резултата от измерването на usTSH за нормална тиреоидна функция са приети резултати $>0,39 < 4,2 \mu\text{UI/ml}$; за хипотиреоидизъм $>4,2 \mu\text{UI/ml}$ и за хипертиреоидизъм -

<0,39 μ U/ml. Имат се предвид водените в последните години дискусии относно cut off на TSH от 2,5 μ U/ml, но ще се придържа-ме към сега действащия норматив (25).

Серумните нива на общия холестерол и ТГЛ са измерени чрез стандартни ензимни методи, а серумните нива на HDL-хол и LDL-хол-чрез директни ензимни методи с търговски кит (HUMAN, Germany) с напълно автоматизиран анализатор Cobas Mira Plus (ROCHE, Switzerland). Аналитичните качества на измерванията на липидите и липопротеините кореспондират с препоръките на NCEP (The US National Cholesterol Education Program)-CV analytical, accuracy and total error (24).

Проучването е проведено в 28 гнезда на страната, разпределени с помощта на статистик от Националния център за информация в медицината. Целта бе да се достигнат оптимално изследваните параметри (anticipated sample size-6 % of target population; confidence level - 95 %; absolute precision -5 %). Характеристиката на изследваните показатели е дадена като процент, средна стойност, стандартно отклонение. Затлъстяване е прието при BMI \geq 30kg/m², а наднормено тегло-при BMI от 25 до30kg/m². Обиколката на талията е измерена и оценена (94/80cm) съгласно критериите на International Diabetes Federation от 2006г и дава % на лицата с абдоминално затлъстяване (6).

Статистическа обработка

1. Описателни методи и методи за оценка - Вариационен анализ на количествени променливи (средна стойност, стандартно отклонение и 95 % доверителен интервал); Честотен анализ на качествени променливи;

2. Методи за проверка на хипотези - Непараметрични методи (Chi-square test или точен тест на Fisher's exact test за търсене на връзка между две качествени променливи;)

3. Корелационен и регресионен анализ - Логистичен регресионен анализ (връзка

между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи);

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при Р-стойност (P-value) по-малка от α . Като потенциални фактори, участващи в множествения логистичен регресионен анализ (multiple logistic regression analysis), се смятат променливи за които $P<0,1$ при изучаване на самостоятелното им действие (univariate (simple) logistic regression analysis) (17,19).

За обработка на данните от проучването беше използвана версията на SPSS - SPSS for Windows 11.0.1. (SPSS Inc., Chicago, IL).

За удобство на изследваните интервюто, индивидуалният клиничен медицински преглед и вземането на кръвни проби се проведе в медицинския център на работното им място или в мястото на пребиваване на лицето. Преди включване в проучването всеки участник подписа информирано съгласие.

Целта на проучването бе да се установи честотата на ССЗ-прекаран миокарден инфаркт, стенокардия (стабилна и нестабилна), ритъмни нарушения, инсулт сред популация с различен антропометричен и здравен статус и да се потърси връзката на ССЗ с ендокринните заболявания - диабет и нарушена тиреоидна функция и свързаните с тях затлъстяване, дислипидемия, хипертонията.

Резултати

Болестното състояние на всяко лице поотделно е оценявано според получената от лицето информация по време на разпита, установените данни от медицинския преглед и получените лабораторни изследвания.

ССЗ се установиха при 84/2404 от изследвани лица (3,5 %), които се разпределиха в трите възрастови категории: \leq 20-44г-0,093 % (1/1067), 45-59г-1,88 % (16/850), \geq 60г -13,8 % (67/487). Сред лицата със ССЗ жените бяха 47,6 % (40/84) или към общия им брой 2,98 % (40/1343), а мъ-

жете – 52,4 % (44/84) или към общия им брой 4,5 % (44/1061), NS.

Сред болните със ССЗ се установиха 17 диабетика (20,2 %), 5 лица с НГТ (6 %), 12 болни (14,3 %) с нарушен функция на щитовидната жлеза и 50 болни без диабет и без нарушена функция на щитовидната жлеза (59,5 %).

Оказа се, че е налице статистически значима връзка между възрастта и честотата на ССЗ. Сред лицата със ССЗ младите \$20-44г са 1,2 % (1/84), тези в средната възраст 45-59г са 19,05 %* (16/84), а във възрастта \$60г са 79,8 %* (67/84), *p<0,001. Разпределението на рисковите фактори в трите възрастови групи е, както следва:

- \$20-44г–1 мъж (1,2 %) без рискови фактори за ССЗ;

- 45-59г–16 лица (19,05 %), от които: 18,7 % (3/16) с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и 81,3 % (13/16) недиабетици; 6,25 % (1/16) с повишено ниво на TSH; 100 % (16/16) с хипертония, 93,7 % (15/16) с увеличени според пола размери на талията, в 81,2 % (13/16) повишени Хол и LDL-хол и в 37,5 % (6/16) повишени ТГЛ;

- \$60г – 67 лица (79,8 %), от които 20,2 % (17/84) със захарен диабет (ЗД), 5,95 % (5/84) с НГТ и 73,8 % (62/84) недиабетици; при всички са налице различни рискови фактори за ССЗ представени в таблица 1:

Таблица 1. Честота на абдоминално затлъстяване, хипертония, дислипидемия, диабет и нарушена тиреоидна функция при болни със ССЗ \$60-годишна възраст (n=67)

Table 1. Prevalence of abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes and thyroid dysfunction in CVD patients \$60 years old (n=67)

Параметър/ Parameter	Процент/Брой Procent/Number
Голяма обиколка на талията/ Increased waist circumference	85,1% (57/67)
Хипертония/Нhypertension	88,0% (59/67)
Повишен общ холестерол/ Elevated total serum cholesterol	65,6% (44/67)
Намален HDL-холестерол/ Decreased HDL-cholesterol	34,3% (23/67)
Повишен LDL-холестерол/ Elevated LDL cholesterol	59,7% (40/67)
Повишени ТГЛ/Elevated Tgl	41,8% (28/67)
Захарен диабет/Diabetes mellitus	25,3% (17/67)
Нарушена тиреоидна функция/ Thyroid dysfunction	16,4% (11/67) 80 100,0

В таблица 2 са данните за честотата на абдоминалното затлъстяване сред изследваните, съдейки по резултатите от измерването на обиколката на талията.

Таблица 2. Обиколка на талията при изследваните – общо, недиабетици и диабетици
Table 2. Waist circumference of the studied subjects – in the total group, in non-diabetics and in diabetics

Възраст/Age	Общо/Total	Недиабетици/Nondiabetics	Диабетици/Diabetics	p
§20-44z	45,6% (487/1067)*	44,3% (449/1014)	80,0% (16/20)	p<0,01
45-59z	70,9% (605/850)	67,4% (472/700)	89,6% (69/77)	p<0,001
§60z	75,8% (369/487)* *p<0,001	78,6% (271/345)	92,3% (96/104)	p<0,01

От всички изследвани само 38,26 % (924/2415) са с нормално тегло, докато 36,77 % (887/2415) са с наднормено тегло и 24,97% (604/2415) са със затлъстяване. Средният BMI на лицата без хипертония е $25,20 \pm 4,58 \text{ kg/m}^2$, а на лицата с хипертония – $29,14 \pm 4,70 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$).

Сред хипертониците честотата на наднорменото тегло и затлъстяването нараства с напредване на възрастта – от 16,3 % (172/1056) при лицата на §20-44z става 47 % (397/844) за възрастта 45-59z и достига 73 % (292/485) за лицата §60z, $p < 0,001$.

Таблица 3. Разпространение на хипертонията сред изследваните лица
Table 3. Prevalence of hypertension among the studied subjects

Възраст Age	Общо/Total 43,8% (1051/2400)	Недиабетици/Nondiabetics 39,0% (800/2052)	Диабетици/Diabetics 79,6% (160/201)
§20-44z/y	19,3% (206/1067)	18,0% (183/1014)	60,0% (12/20)
45-59z/y	56,2% (478/850)	52,3% (365/697)	75,3% (58/77)
§60z/y	76,0% (389/487)	73,9% (252/341)	86,5% (90/104)
Жени/Female	40,7% (545/1339)	35,9% (417/1162)	83,5% (81/97)
§20-44z/y	10,9% (61/557)	10,8% (58/538)	33,3% (2/6)
45-59z/y	50,4% (241/478)	46,9% (192/409)	74,1% (20/27)
§60z/y	79,9% (243/304)	77,6% (167/215)	92,2% (59/64)
Мъже/Male	47,7% (506/1061)	43,0% (383/890)	76,0% (79/104)
§20-44z/y	28,4% (145/510)	26,2% (125/476)	71,4% (10/14)
45-59z/y	63,7% (237/372)	60,0% (173/288)	76,0% (38/50)
§60z/y	69,3% (124/179)	67,5% (85/126)	77,5% (31/40)

При недиабетиците честотата на хипертонията е 39,0 % (800/2052), а при диабетичните двойно повече – 79,6 % (160/201), $p < 0,001$.

С напредване на възрастта ($\$60\text{г}$) се отбелязва значимо по-висока честота на дислипидемията в сравнение с младата възрастова група ($\$20\text{-}44\text{г}$), $p < 0,001$ (таблица 4):

Дислипидемията се оказва мощен рисков фактор за ССЗ общо за цялата група и поотделно за двата пола, като се отбелязват някои особености в двата пола. При жените общият холестерол и LDL-хол, а при мъжете ТГЛ не се явяват достатъчно значими рискови фактори за развитие на ССЗ (таблица 5).

Таблица 4. Ниво на липидните показатели в трите възрастови групи ($\$20\text{-}44\text{г}$, $45\text{-}59\text{г}$, $\$60\text{г}$)

Table 4. Serum lipid levels in the three age groups ($\$20\text{-}44\text{y}$, $45\text{-}59\text{y}$, $\$60\text{y}$)

Възрастова група/ Age group	Повишен общ холестерол/ Elevated total cholesterol	Намален HDL – хол/ Decreased HDL – cholesterol	Повишен LDL-хол/ Elevated LDL – cholesterol	Повишени ТГЛ/ Elevated TGL
$\$20\text{-}44\text{г/у}$	41,2%* (440/1067)	27,0% (288/1066)	27,7%* (295/1066)	18,2%* 194/1063
$45\text{-}59\text{г/у}$	69,9% (591/845)	20,5% (174/847)	49,5% (418/845)	26,9% (227/843)
$\$60\text{г/у}$	69,4%* (338/487) * $p < 0,001$	28,3% (138/487)	51,1%* (249/487) * $p < 0,001$	33,2%* (162/487) * $p < 0,001$

Таблица 5. ССЗ и дислипидемия – общо и според пола при лица със и без ССЗ

Table 5. CVD and dyslipidemia – in the total group and in each gender in subjects with and without CVD

Показател/Parameter	Повишен общ холестерол/ Elevated total cholesterol	Нисък HDL-хол/ Decreased HDL-cholesterol	Висок LDL-хол/ Elevated LDL-cholesterol	Високи ТГЛ/ Elevated TGL
Общо за групата/ Total Group	56,8% (1361 om 2395)	24,9% (597 om 2396)	39,8% (954 om 2394)	24,3% (581 om 2389)
Лица със ССЗ/ Subjects with CVD	69,5%* (57 om 82)	59,8%* (49 om 82)	64,6%* (53 om 82)	41,5%* (34 om 82)
Лица без ССЗ/ Subjects without CVD	54,2%* (1254 om 2313) * $p < 0,05$	23,6%* (548 om 2314) * $p < 0,001$	39,0%* (901 om 2312) * $p < 0,001$	23,7%* (547 om 2307) * $p < 0,01$

Показател/Parameter	Повишен общ холестерол/ Elevated total cholesterol	Нисък HDL-хол/ Decreased HDL-cholesterol	Висок LDL-хол/ Elevated LDL-cholesterol	ВисокиТГЛ/ Elevated TGL
Жени/female				
Общо за групата/ Total Group	58,5% (784 om 1339)	30,9% (415 om 1341)	37,7% (505 om 1338)	16,6% (222 om 1336)
Жени със ССЗ/ Female with CVD	55,2%* (21 om 38)	57,9%* (22 om 38)	57,9%* (22 om 38)	39,5%* (15 om 38)
Жени без ССЗ/ Female without CVD	58,6%* (763 om 1301) *NS	30,1%* (393 om 1303) *p<0,02	37,1%* (483 om 1300)	15,9%* (207 om 1298) *p<0,01
Мъже/Male				
Общо за групата/ Total Group	54,6%* (577 om 1056)	17,2% (182 om 1055)	42,5% (449 om 1056)	34,1% (359 om 1053)
Мъже със ССЗ/ Male with CVD	81,8% (36 om 44)	61,4%* (27 om 44)	70,4%* (31 om 44)	43,2%* (19 om 44)
Мъже без ССЗ/ Male without CVD	54,0%* (541 om 1002) *p<0,01	15,3%* (155 om 1011) *p<0,001	41,3%* (418 om 1012) *p<0,001	33,7%* (340 om 1009) *NS

Направи впечатление, че при мъжете честотата на диабета е по-висока във всички възрасти в сравнение с жените (таблица 6):

Таблица 6. С напредване на възрастта нараства честотата на диабета общо и в двата пола
Table 6. Prevalence of diabetes increases with aging in the total group and in both sexes

Възраст/Група Age/Group	Обща група/ Total group 8,37% (201/2400)	Жени/Female 7,24% (97/1339)	Мъже/Male 9,8% (104/1061)
\$20-44г/у	1,87% (20/1071)	1,1% (6/557)	2,7% (14/510)
45-59г/у	9,0% (77/857)	5,6% (27/480)	13,4% (50/373)
\$60г/у	21,53% (104/487)	21,0% (64/304)	22,3% (40/179)

Диабетиците 3 пъти по-често имат ССЗ в сравнение с недиабетиците. Жените-диабетици имат четирикратно по-често ССЗ в сравнение с жените-недиабетици, а при мъжете-диабетици ССЗ се наблюдават с 81 % по-често в сравнение с мъжете-недиабетици (таблица 7).

Таблица 7. Общо и според пола разпределение на ССЗ сред диабетици, лица с НГТ и недиабетици:

Table 7. Prevalence of CVD among diabetics, subjects with IGT and non-diabetics – in the total group and in the two genders

Показател/Parameter	Диабетици/ Diabetics	Лица с НГТ/ Subjects with IGT	ЗД+НГТ/ DM+IGT	Недиабетици/ Nondiabetics
Обща група/ Total group	8,5% (17 om 201)	3,4% (5 om 147)	6,3% (22 om 348)	3,0% (62 om 2055)
Жени/Female 40/1343	10,3% (10 om 97)	2,5% (2 om 80)	6,78% (12 om 177)	2,4% (28 om 1165)
Мъже/Male 44/1061	6,7% (7 om 104)	4,5% (3 om 67)	5,85% (10 om 171)	3,8% (34 om 890)

При изследване на нарушенията в тиреоидната функция направи впечатление, че във всички възрасти мъжете имат по-висока честота на хипертиреозизъм, докато при жените във всички възрастикратно е увеличена честотата на хипотиреозизма (таблица 8).

Таблица 8. Разпределение на хипотиреозизма и хипертиреозизма според пола в трите възрастови групи

Table 8. Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in each gender and in three aged groups

Обща група/Total Group 8,51% (204 om 2395)	Хипотиреозизъм/ Hypothyroidism 4,7% (113/2395)	Хипертиреозизъм/ Hyperthyroidism 3,8% (91/2395)
\$20-44г/у	2,8% (30/1066)	2,6% (28/1066)
45-59г/у	4,6% (39/846)	4,7% (40/846)
\$60г/у	9,1% (44/483)	4,7% (23/483)
Жени/Female 9,70% (130/1340)	6,19% (83/1340)	3,5% (47/1340)
\$20-44г/у	4,3% (24/557)	2,5% (14/557)
45-59г/у	6,2% (30/479)	3,9% (19/479)
\$60г/у	9,5% (29/304)	4,6% (14/304)
Мъже/Male 7,01% (74/1055)	2,84% (30/1055)	4,17% (44/1055)
\$20-44г/у	1,2% (6/509)	2,7% (14/505)
45-59г/у	2,4% (9/367)	2,7% (14/505)
\$60г/у	8,3% (15/179)	5,0% (9/179)

Таблица 9. Честота на нарушенията в тиреоидната функция при недиабетици и диабетици с и без ССЗ
Table 9. Prevalence of thyroid dysfunction in non-diabetics and in diabetics with and without CVD.

без ССЗ – обща група/ without CVD-Total group	Недиабетици без ССЗ/ Nondiabetics without CVD	Диабетици без ССЗ/ Diabetics without CVD
7,7% (192/2316)	7,8% (156/1990)	11,96% (22/184)
със ССЗ – обща група with CVD-Total group	Недиабетици със ССЗ/ Nondiabetics with CVD	Диабетици със ССЗ/ Diabetics with CVD
14,3% (12/84)	12,9% (8/62)	23,5% (4/17)

Четирима от 17^{ме} диабетика със ССЗ (23,5%) имат и нарушена функция на щитовидната жлеза – двама с хипотиреоидизъм и двама с хипертиреоидизъм. Сред жените със ССЗ диабетът е 4 пъти по-чест в сравнение с жените без ССЗ (25,0 % срещу 6,6 %, $p < 0,05$), а честотата на тиреоидни-

те нарушения е идентична (10,0 % срещу 9,68%). Сред мъжете ситуацията е огледална – тиреоидните нарушения са 3 пъти по-чести при мъжете със ССЗ в сравнение с мъжете без ССЗ (18,2 % срещу 6,5 %, NS), а диабетът е с идентична честота (11,4 % срещу 9,7 %) – таблица 10.

Таблица 10. ССЗ и роля на рисковите фактори – абдоминално затлъстяване, хипертония, захарен диабет и нарушена тиреоидна функция

Table 10. CVD and the role of the risk factors – abdominal obesity, hypertension, diabetes mellitus and thyroid dysfunction

Показател/ Parameter	Повишена обиколка на талия/ Increased waist circumference	Хипертония/ Hypertension	Захарен диабет/ Diabetes mellitus	Нарушена тиреоидна функция/ Thyroid dysfunction
Общо за групата/ Total group	61,59% (1480 om 2403)	43,78% (1056 om 2412)	8,37% (201 om 2400)	8,51% (204 om 2395)
Лица със ССЗ/ Subjects with CVD (n=84)	89,3%* (72 om 84)	89,28%* (75 om 84)	20,24%* (17 om 84)	14,5%* (12 om 83)
Лица без ССЗ/ Subjects without CVD	60,7%* (1408 om 2319) * $p < 0,001$	42,13%* (981 om 2328) * $p < 0,001$	7,94%* (184 om 2316) *NS	8,3%* (192 om 2312) *NS

продължава на 198 стр.

Показател/ Parameter	Повишена обиколка на талия/ Increased waist circumference	Хипертония/ Hypertension	Захарен диабет/ Diabetes mellitus	Нарушена тиреоидна функция/ Thyroid dysfunction
Жени/Female				
Общо за групата/ Total Group	60,3% (809 om 1341)	40,7% (545 om 1339)	7,24% (97 om 1339)	9,70% (130 om 1340)
Жени със ССЗ/ Female with CVD 47.6%(40/84)	82,5%* (33 om 40)	92,5%* (37 om 40)	25,0%* (10 om 40)	10,0%* (4 om 40)
Жени без ССЗ/ Female without CVD	59,6%* (776 om 1301) *p<0,001	39,1%* (508 om 1299) *p<0,001	6,6%* (87 om 1299) *p<0,05	9,69%* (126 om 1300) *NS
Мъже/Male				
Общо за групата/ Total group	63,18% (536 om 891)	47,69% (506 om 1061)	9,8% (104 om 1061)	7,01% (74 om 1055)
Мъже със ССЗ/ Male with CVD 52.4%(44/84)	88,6%* (39 om 44)	88,6%* (39 om 44)	11,36%* (5 om 44)	18,2%* (8 om 44)
Мъже без ССЗ/ Male without CVD	58,6%* (497 om 847) *p<0.001	45,9%* (467 om 1017) *p<0,001	9,7%* (99 om 1017) *NS	6,5%* (66 om 1011) *NS

Обсъждане

През последните 40 години в САЩ смъртността от ССЗ е намалена и това се счита за изключително голям обществен здравен успех (13). Това е постигнато благодарение на ограничението в размера и тежестта на рисковите фактори за ССЗ.

Трябва да се има предвид, че в настоящото проучване болестното състояние за всяко лице поотделно е оценявано според получената от лицето информация по време на разпита, установените данни от медицинския преглед и получените лабораторни изследвания. Това считаме за извес-

тно ограничение в обсъждането на материала, но ни дава представа за степента на информираност на населението относно личния му здравен статус, както и обхващане от здравната система. В същото време трябва да се имат предвид и други подобни изследвания освен посоченото погоре на Gregg E. et al, 2007 (9).

Фактът, че ССЗ показаха много силна и значима връзка с възрастта ($p<0,001$) и, че 79,8 % от случаите със ССЗ са във възрастта ≥ 60 г, ни накарва да проучим нейното влияние върху отделни известни за ССЗ рискови фактори. Това са двете основни ендокринни заболявания – захарен ди-

абет и нарушения в тиреоидната функция, както и свързаните с тях абдоминално затлъстяване, дислипидемия и хипертония.

Абдоминалното затлъстяване е извес-тен мощен рисков фактор за ССЗ (10,16) и за него съдим по обиколката на талията (22). Според установения в момента стан-дарт на IDF от 2006г (6) 61,59 % от изслед-ваните лица са с абдоминално затлъстява-не. С напредване на възрастта честотата на абдоминалното затлъстяване нараства значимо и от 45,6 % става 75,8 % при 60-годишните лица ($p < 0,001$). Във всички въз-растови категории диабетиците имат значимо по-голяма обиколка на талията в сравнение с недиабетиците ($p < 0,001$). Осо-бенно важен е фактът, че при недиабети-ците в млада възраст по-рядко има абдоми-нално затлъстяване (44,3 %) и едва след 60-годишна възраст честотата му дос-тига 78,5 % ($p < 0,001$). В същото време при диабетиците още в млада възраст е висо-ка честотата на абдоминалното затлъс-тяване (80 %) и този процент става все по-висок в по-късните възрасти – 89,6 % за 45-59г и 92,3 % за 60-годишните.

Абдоминалното затлъстяване засяга и двата пола – при жените честотата е 60,3% и при мъжете – 63,2 %. Честотата на голямата обиколка на талията е значи-мо по-висока сред лицата със ССЗ в сравне-ние с лицата без ССЗ (89,3% срещу 60,7 %, $p < 0,001$). В двата пола това съотношение също се запазва значимо и илюстрира пря-ката връзка между ССЗ и размера на оби-колката на талията. Такава е констатаци-ята и в проучването на Balkau V. et al., 2007 (8), където се подчертава силна връзка между ВМІ и специално обиколката на та-лията и ССЗ; още по-силна е тази връзка с диабета. Авторите призовават към оформ-яне на стратегии за решаването на този глобален проблем чрез превенция от тази значима причина за болестност и смърт-ност от ССЗ. Измерването на обиколката на талията може да се приложи от общоп-рактикуващите лекари и специалистите и е лесно за изпълнение след кратко обуче-ние. Бързото диагностициране на абдоми-

налното затлъстяване улеснява ранното стартиране на профилактика на ССЗ.

Между наднорменото тегло респ. зат-лъстяването и хипертонията има много пряка връзка и взаимна обвързаност. Поло-вината от лицата с наднормено тегло имат и хипертония, а при затлъстелите – в 69,3 %. Общо в 57,7 % от случаите с над-нормено тегло и затлъстяване има и хи-пертония. Доказахме и значима корелация между ВМІ и систолното налягане ($p < 0,01$). Само 17,6 % от хипертониците имат нор-мално тегло, а 40 % имат затлъстяване ($p < 0,001$). В двата пола и в трите възра-сти честотата на хипертонията при лица-та със затлъстяване се запазва висока.

Другият мощен рисков фактор за ССЗ е хипертонията, чиято честота също на-раства с напредване на възрастта (от 19,3 % при младите до 79,9 % при 60-го-дишните, $p < 0,001$) и това се наблюдава по идентичен начин и в двата пола.

При недиабетиците честотата на хи-пертонията е 39%, а при диабетиците двойно повече – 79,6 %, $p < 0,001$.

Установихме, че при 17,6 % от хиперто-ниците има и диабет, а при нормотониците честотата на диабета е значимо по-ниска – 3,3 % ($p < 0,01$). С напредване на възрастта процентът на хипертониците с диабет на-раства 4-кратно и от 6,6 % при младите достига 27,5 % при ≥ 60 -годишните.

Докато при жените-диабетички хипер-тонията нараства 3-кратно с напредване на възрастта (от 33,3 % на 92,2 %), то при мъ-жете-диабетици хипертонията още в млада възраст е с висока честота и се загързва ви-сока с напредване на възрастта (от 71,4 %, 76 % до 77,5 %). Трябва да се подчертае още един много важен факт – 79,6 % (160/201) от диабетиците са и хипертоници и с това ролята на тези две заболявания тясно се преплита в развитието на ССЗ.

При 69,5% от хипертониците има по-вишено ниво на общия холестерол и само при 30,5% от хипертониците нивото му е нормално. Подобни са тази проценти в двата пола и в трите възрастови групи.

Честотата на хипертонията при лицата със ССЗ е значимо по-висока в сравнение с лицата без ССЗ – 89,28 % срещу 42,13 % ($p < 0,001$). Честотата на хипертонията е два пъти по-висока и в двата пола в случаите със ССЗ срещу тези без ССЗ, което ясно дефинира важността на хипертонията в развитието на ССЗ.

Значимо повишение в нивото на общия холестерол, LDL-хол и ТГЛ се отчита с напредване на възрастта. Всички показатели (общ холестерол, LDL-хол, HDL-хол, ТГЛ) показват значимо по-високо ниво при лицата със ССЗ в сравнение с лицата без ССЗ. При жените със ССЗ е значимо по-висока честотата на ниския HDL – хол ($p < 0,02$) и на високите ТГЛ ($p < 0,01$) в сравнение с жените без ССЗ. При мъжете със ССЗ дислипидемията играе по-голяма роля и няколко липидни показатели играят роля. Честотата на високия общ холестерол и LDL-хол, както и на ниския HDL-хол е значимо по-висока в сравнение с мъжете без ССЗ ($p < 0,001$). Идентична е честотата на дислипидемията при 60-годишните болни със ССЗ диабетици и недиабетици (холестерол – 71 % срещу 66 %, LDL-холестерол-50 % срещу 48 %, ТГЛ-40 % срещу 29,93 %), докато честотата на ССЗ е два пъти по-голяма именно при диабетичите в сравнение с недиабетиците (8,5 % срещу 3,0 %). Това подсказва наличието и на други причини и други механизми освен дислипидемията за развитието на ССЗ.

Захарният диабет повишава значимо честотата си с напредване на възрастта ($p < 0,01$). Оказа се, че 90,05 % от диабетичите са над 45-годишна възраст, както и 72,46 % от лицата с НГТ. Установява се, че при недиабетиците със ССЗ 77,4 % (48/62) са на 60-годишна възраст, а при диабетичите със ССЗ 60-годишна възраст са 100 % (17/17) ($p < 0,01$). Всички тези факти подчертават изключително важната роля на възрастта за диабета и необходимостта да се насочим именно към определени възрастови групи за провеждане на ранен скрининг на това заболяване.

Прави впечатление, че три пъти по-висока е честота на ССЗ сред диабетичи,

отколкото сред недиабетици (8,5 % срещу 3,0 %). Недиабетиците-мъже с 58,3% по-често имат ССЗ в сравнение с недиабетиците-жени (3,8 % срещу 2,4 %). Подобна е констатацията и на Gregg E. et al. (2007), които отчитат според данните от анамнеза честота на ССЗ в 7,4 % при недиабетици-мъже и в 4,1 % при недиабетици-жени. Според същите автори честотата на ССЗ при мъжете-диабетици в сравнение с мъжете-недиабетици нараства 3-кратно (от 7,4 % на 22,6 %), а за жените-диабетици в сравнение с жените-недиабетици нараства 5-кратно (от 4,1 % на 21,9 %). В нашето проучване честотата на ССЗ при жените-диабетици нараства 4-кратно в сравнение с жените-недиабетици (от 2,4 % на 10,3 %), но при мъжете-диабетиците увеличението е само с 81 % в сравнение с мъжете-недиабетиците (от 3,8% на 6,7%). В проучването на NHANES III, 2007 (13) се отчита изравняване в честотата на ССЗ при диабетичите жени и мъже (21,9 % и 22,6 %), но в същото време се отбелязва намаление в смъртността от ССЗ само при мъжете-диабетици. При жените-диабетици смъртността от ССЗ остава висока. В нашето изследване жените-диабетици показват с около 53,7 % по-висока честота на ССЗ в сравнение с мъжете-диабетици (10,3% срещу 6,7 %) и това вероятно ще предопредели и по-висока смъртност от ССЗ при жените-диабетици в сравнение с мъжете-диабетици.

Сред жените със ССЗ диабетът е 4 пъти по-чест в сравнение с жените без ССЗ (25,0 % срещу 6,6%, $p < 0,05$), а честотата на тиреоидните нарушения е почти идентична (10,0 % срещу 9,68 %). Сред мъжете ситуацията е огледална – тиреоидните нарушения са 3 пъти по-чести при мъжете със ССЗ в сравнение с мъжете без ССЗ (18,2% срещу 6,5%, NS), а диабетът е с почти идентична честота (11,4% срещу 9,7%, NS). Това е изключително важна констатация, която трябва да ни насочи към по-агресивно диагностично търсене и провеждане на скрининг едновременно за тиреоидни заболявания и диабет.

При 60-годишните е по-висока честотата в нарушенията на тиреоидната функция в сравнение с младите лица 20-44г. Честотата на хипотиреоидизма за цялата група нараства 3-кратно (от 2,81% на 9,11%, $p < 0,01$), но в двата пола този подем е различен – при жените 2-кратно (от 4,3% на 9,54%) и при мъжете 7-кратно (от 1,2% на 8,38%).

Честотата на хипертиреоидизма нараства с напредване на възрастта, но това увеличение е с проценти и по-умерено – с 81,7% (от 2,62% на 4,76%).

Специално трябва да се отбележи по-голямата честота на нарушената тиреоидна функция сред диабетици без ССЗ срещу недиабетици без ССЗ (11,96% срещу 7,8%) и два пъти по-високата честота при диабетици със ССЗ срещу недиабетици със ССЗ (23,5% срещу 12,9%). Още веднъж трябва да се подчертае изключителната важност за провеждане на ранен скрининг за отклонения в тиреоидната функция и особено при диабетици.

Интересна връзка бе открита между хипотиреоидизма и хипертонията. Оказа се, че при 5,69% от хипертониците има и хипотиреоидизъм, докато при липса на хипертония хипотиреоидизмът има честота 3,9%. При мъжете-хипертоници честотата на хипотиреоидизма е 3,95%, а при жените-хипертонички – 7,3%. Natanov K. and Inoue M. (2005) смятат, че хипотиреоидизмът причинява диастолна хипертония поради повишение в периферната съдова резистентност (липса на вазодилататорният ефект на Т3 върху съдовата гладка мускулатура) (18). С напредване на възрастта при хипертониците честотата на хипотиреоидизма нараства и от 3,39% при младите лица 20-44г, става 5,14% при 45-59г и достига 8,1% при 60-годишните лица. При хипертониците се установи в 3,99% съчетание с хипертиреоидизъм, а при липса на хипертония хипертиреоидизъм има в 3,5% от случаите.

Честотата на нарушената тиреоидна функция при лицата със ССЗ е със 74,7% по-висока в сравнение с лицата без ССЗ

(14,5% срещу 8,3%), което недвусмислено подсказва пряката връзка между нарушената тиреоидна функция и ССЗ. Същата връзка между хипотиреоидизма и ССЗ правят и Nak AE. et al. (2000) (15), които намират, че при мъже и жени с TSH $4.0 \mu\text{UI/ml}$ (или по-високо) има по-висока честота на ССЗ в сравнение с връстниците-контроли (48% срещу 38% за мъжете и 37% срещу 20% за жените), но сигнификантност има само за жените. Ние установяваме обратното, че при мъжете със ССЗ честотата на нарушената тиреоидна функция е три пъти по-висока в сравнение с мъжете без ССЗ – 18,2% срещу 6,5%. При жените не се отбелязва подобна връзка – 10% при наличие на ССЗ и 9,69% при липса на ССЗ. Фактът, че близо 1/5 от мъжете със ССЗ имат нарушения в тиреоидната функция изисква провеждане на ранен скрининг за тиреоидни заболявания при тях.

Фактът, че в настоящото проучване честотата на двете основни ендокринни заболявания е идентична – диабет 8,37% и нарушена тиреоидна функция 8,51% показва, че те носят равностойна отговорност за развитието на ССЗ, както директно, така и чрез свързаните с тях затлъстяване, дислипидемия и хипертония. Необходимо са целенасочени програми за системна профилактика чрез ранен скрининг и за своевременно включване на съвременно лечение с цел предотвратяване или поне отлагане на сърдечно-съдовите усложнения.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова А-М, Р. Ковачева, А.Шинков и съпр. Функционални, имунологични и ехографски промени на щитовидната жлеза в българската популация. 8ми Национален конгрес по ендокринология, 19-21 октомври 2006, Пловдив. *Ендокринология том XI*, 2006, (Суплемент 3), 59-60 (абстракт).

2. Борисова А-М, Р. Ковачева, А. Шинков, И. Атанасова, М. Вуков, Н. Асланова, Й. Влахов, Л. Даковска. Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана българска популация по типа Cross-Sectional Study. *Ендокринология том XII*, 2007, 1, 42-49.

3. Български Национален стандарт по Клинична лаборатория и имунология, 2006.
4. Национален център по здравна информация, 2006.
5. Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания, *Българско дружество по ендокринология*, 2005, стр.22.
6. Alberti KG, P. Zimmet, J. Shaw. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23 (5): 469-480.
7. American Thyroid Association (ATA). Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 160 2000 (11): 1573-1575.
8. Balkau B, JE. Deanfield, J-P. Despres, J-P. Bassand, K.A.A. Fox, S. Smith, P. Barter, C-E. Tan, L. Van Gaal, H-U. Wittchen, C. Massien, S. Haffner. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA). A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries. *Circulation. J of the Am Heart Association*, 116; 2007, 17: 1942-1951.
9. Carey VJ, EE. Walters, GA. Colditz, CG. Solomon, WC. Willett, BA. Rosner, FE. Speizer, JE. Manson. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The nurses'Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614-619.
10. Dagenais GR, Q. Yi, JF. Mann, J. Bosch, J. Pogue, S. Yusuf. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 149; 2005 : 54-60.
11. European Society of Hypertension Guidelines Committee *Hypertension* 21;2003; 1011.
12. Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 285; 2001; 2486-2497.
13. Gregg E, Q. Gu, J. Cheng et al. Mortality Trends in Men and Women with Diabetes, 1971 to 2000. *Annals of Internal Medicine* 147, 2007; 149-155.
14. Iervasi G, S. Molinaro, P. Landi, M. Chiara Taddei, E. Galli, F. Mariani, A. L'Abbate, Al. Pingitore. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med* 167, 2007; 1526-1532.
15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132, 2000:270-278.
16. Kannel WB, LA. Cupples, R. Ramaswami, J. Stokes 3rd, BE. Kreger, M. Higgins. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 44, 1991 : 183-190.
17. Kinnear Paul, Colin Gray (1997) SPSS for Windows Made Simple. In: *Psychology Press, East Sussex, UK*, p 386.
18. Kumiko Hamano and Mariko Inoue. Increased Risk for Atherosclerosis Estimated by Pulse Wave velocity in Hypothyroidism and its Reversal with Appropriate Thyroxine Treatment. *Endocrine Journal* 52, 2005 (1),95-101.
19. Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. In: A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC. New York*, (1993). p 991.
20. NERA (UK). CHD and Diabetes in Wales. *Meeting the Challenges*. 2006.
21. Orto O, P. Jacobs, S. Simpson, J. Johnson. The Projection of Prevalence and Cost of Diabetes in Canada: 2000 to 2016. *Canadian Journal of Diabetes* 28, 2004; (2), 2-8.
22. Pouliot MC, JP. Despres, S. Lemieux, S. Moorjani, C. Bouchard, A. Tremblay, A. Nadeau, PJ. Lupien. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 73, 1994 : 460-468.
23. Report of a WHO/IDF Consultation. Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, (2006) Geneva.
24. Richmond W. Preparation and properties of cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* (12) 19, 1973, 1350-1356.
25. Spencer C. Introduction to the New Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnostic and Monitoring of Thyroid Disease, 2003-2004 *ACCESS Medical Group*.
26. Wang Y, EB. Rimm, MJ. Stampfer, WC. Willett, FB. Hu. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 81, 2005 : 555-563.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология
 Дамян Груев 6, София – 1303, България
 E-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borisova

Department of Thyroid and Metabolic bone diseases, University Hospital of Endocrinology
 6 Damian Gruev Str, Sofia – 1303, Bulgaria
 E-mail: anmarbor@yahoo.com

Характеристика на липидния профил при предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс

Невена Чакърова, Цветалина Танкова, Мариета Лазарова, Илиана Атанасова, Нина Асланова, Лилия Даковска

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

Characteristics of the Lipid Profile in Prediabetes – Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance

Nevena Chakarova, Tsvetalina Tankova, Marieta Lazarova, Iliana Atanassova, Nina Aslanova, Lilia Dakovska

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

Резюме

Все по-голямо внимание се обръща през последните години на сърдечно-съдовия риск, асоцииран със състоянията на предиабет. Особеностите в липидния профил при нарушена гликемия на гладно (НГГ) и намален глюкозен толеранс (НГТ), частично отразяват и сърдечно-съдовия риск, свързан с тези състояния. Целта на настоящото проучване е да се изследват нивата на серумните липиди при НГГ и НГТ и да се сравнят с тези при нормален глюкозен толеранс (НормГТ), както и да се нап

Abstract

Growing attention has been focused recently on the cardiovascular risk associated with the prediabetic states. The characteristics of the lipid profile in impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) represent to some extent the cardiovascular risk related to these states. The aim of the present study is to evaluate serum lipid levels in IFG and IGT and to compare them to those in normal glucose tolerance (NGT) as well as to make a comparison of the lipid profiles in the two prediabetic states. 237 subjects with prediabetes -132 with IFG and

ви сравнение на липидния профил при двете предиабетни състояния. В проучването участват 237 лица с „предиабет“ – 132 с НГГ и 105 с НГТ, и 278 съответни по възраст и ИТМ лица с НормГТ. Глюкозният толеранс е определен чрез ОГТТ, като са използвани критериите на СЗО от 2006г. Плазмената глюкоза е изследвана по дехидрогеназен метод, серумните липиди – ензимно-колориметрично. Групата с НГГ показва значимо по-високи нива на общ холестерол ($p<0,001$), LDL-холестерол ($p<0,001$), триглицериди ($p=0,002$) и значимо по-ниски нива на HDL-холестерол ($p<0,01$) в сравнение с групата с НормГТ. В групата с НГТ се наблюдават значимо по-високи нива на общ холестерол ($p<0,001$) и триглицериди ($p<0,0001$) и значимо по-ниски нива на HDL-холестерол ($p<0,01$) спрямо групата с НормГТ. При сравнение на НГГ и НГТ, значима разлика се установява в нивото на триглицеридите ($p=0,04$), които са по-високи в групата с НГТ. В заключение, предиабетните състояния се характеризират с отклонения в серумните липиди, обуславящи повишен атерогенен риск. Липидният профил при двете предиабетни състояния е различен. Нивата на триглицеридите при НГТ са значимо по-високи спрямо тези при НГТ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: предиабет, нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс, сърдечно-съдов риск, общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди.

Предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), са категории, свързани с неколкостранно повишен риск за прогресия в захарен диабет, а както все повече се обръща внимание и на значимо по-висок сърдечно-съдов риск. (10) Независимо, че „предиабет“ не е заболяване, според препоръките на СЗО от 2006 година, към лицата

105 with IGT, and 278 age- and BMI-matched subjects with normal glucose tolerance were enrolled. Glucose tolerance was studied during OGTT; categories of glucose tolerance were defined according to 2006 WHO criteria. Plasma glucose was measured by a dehydrogenase method, serum lipids were estimated by enzyme-colorimetric tests. IFG group shows significantly higher levels of total cholesterol ($p<0,001$), LDL-cholesterol ($p<0,001$), triglycerides ($p=0,002$) and significantly lower levels of HDL-cholesterol ($p<0,01$) as compared to NGT group. Significantly higher levels of total cholesterol ($p<0,001$) and triglycerides ($p<0,0001$) and significantly lower levels of HDL-cholesterol ($p<0,01$) are observed in IGT group. Triglyceride level appears to be significantly higher in IGT when compared to IFG group ($p=0,04$). In conclusion, prediabetic states are characterized by changes in serum lipid levels associated with increased atherogenic risk. The two prediabetic states differ in their lipid profile. Triglyceride level is significantly higher in IGT as compared to IFG.

KEY WORDS: prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, cardiovascular risk, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides

с това състояние е необходим комплексен подход и оценка на гликемията в рамките на цялостния сърдечно-съдов риск. (16) Вече са налице множество данни, показващи връзка на „предиабет“ с едни от главните сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония и дислипидемия. (13) Наред с класическите рискови фактори, са установени повише-

ни нива и на редица маркери, определящи „предиабет“ като състояние на субклинично възпаление, повишена коагулация и ендотелна дисфункция. (2,15) В голяма част от случаите „предиабет“ се съчетава и с останалите компоненти на метаболитния синдром.

Независимо, че се обединяват с общото название „предиабет“, НГГ и НГТ представляват самостоятелни категории, които показват различия по отношение на епидемиологичните се характеристики, водещите патогенетични механизми, риска от прогресия в захарен диабет и сърдечно-съдовия риск. (9,13) Преобладава становището за по-силна връзка между НГТ и сърдечно-съдовия риск. (5)

Дислипидемията е един от основните биохимични показатели за сърдечно-съдов риск и утвърден рисков фактор за атеросклероза. Липидните нарушения при НГГ и НГТ частично отразяват и свързания с тези състояния сърдечно-съдов риск. (15)

Целта на настоящото проучване е да се изследват нивата на серумните липиди при НГГ и НГТ и да се сравнят с тези при нормален глюкозен толеранс (НормГТ), както и да се направи сравнение на липидния профил при двете предиабетни състояния.

Материал и методи

В изследването участват 237 лица (136 жени и 101 мъже) с „предиабет“, като 132 от тях са с НГГ и 105 с НГТ. Контролната група се състои от 278 лица (156 жени и 122 мъже) с нормален глюкозен толеранс, съответстващи по възраст и индекс на телесна маса (ИТМ) на групата с предиабет. Средната възраст и средният ИТМ на отделните групи са представени на Таблица 1.

Глюкозният толеранс е оценен чрез провеждане на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) и изследване на венозна плазма на глюкоза на 0 мин. и 120 мин. в хода на теста, като е използван дехидрогеназен метод (DiaSys Glucose GD). Категориите

на глюкозен толеранс са определени според критериите на СЗО от 2006 година както следва – нормален глюкозен толеранс (плазмена глюкоза на гладно < 6,1mmol/l, плазмена глюкоза на 120 мин. в хода на ОГТТ < 7,8mmol/l), нарушена гликемия на гладно (плазмена глюкоза на гладно $\geq 6,1$ mmol/l и $\geq 6,9$ mmol/l, плазмена глюкоза на 120 мин. в хода на ОГТТ < 7,8mmol/l), нарушен глюкозен толеранс (плазмена глюкоза на гладно < 7 mmol/l и плазмена глюкоза на 120 мин. в хода на ОГТТ $\geq 7,8$ mmol/l и < 11,1 mmol/l). (16) В кръвната проба на гладно са изследвани общ холестерол, HDL-холестерол и триглицериди по ензимно-колориметричен метод (Human, Germany). LDL-холестеролът е изчислен по формулата на Friedwald.

Резултати

На Фигура 1 сравнени липидните показатели при НормГТ и НГГ, а на Фигура 2 са представени стойностите на липидите при НормГТ и НГТ. Липидните показатели при двете групи лица с предиабет са показани на Фигура 3.

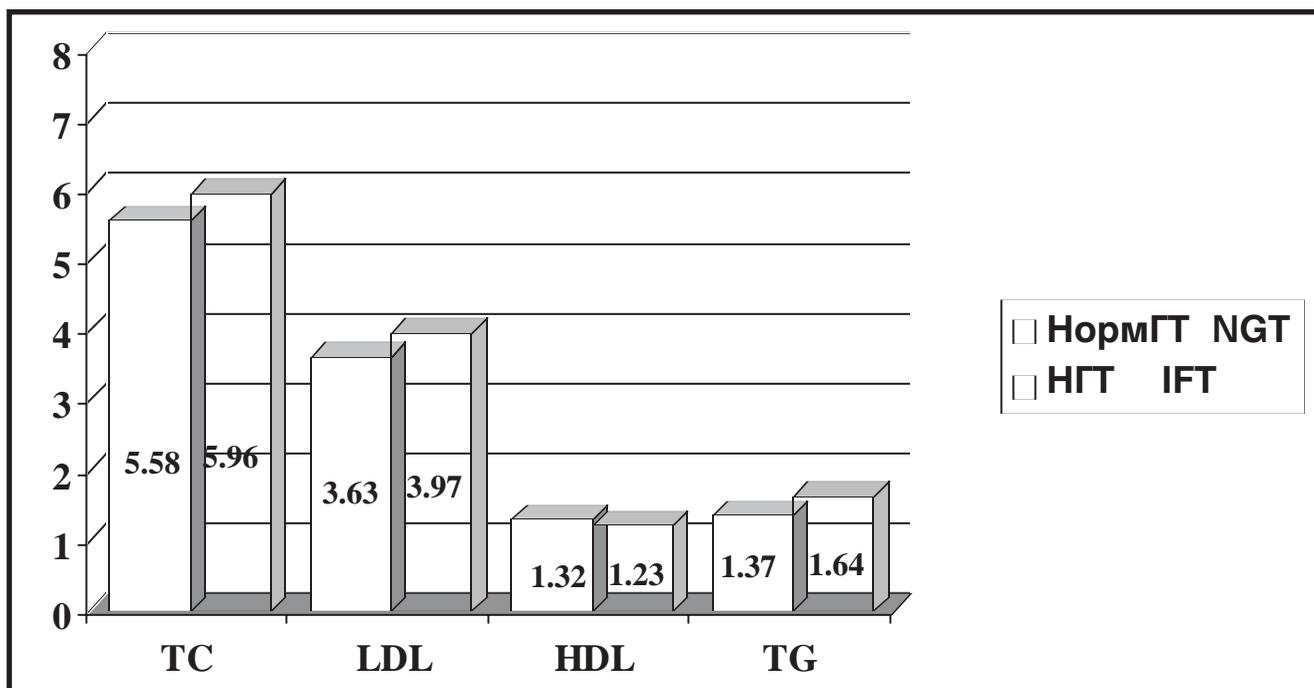
Обсъждане

Резултатите от настоящото проучване показват наличие на отклонения в липидните показатели при лицата с предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. Значимо по-високи са нивата на общия холестерол ($p < 0,001$), LDL-холестерола ($p < 0,001$) и триглицеридите ($p = 0,002$), а значимо по-ниски тези на HDL-холестерола ($p < 0,01$) в групата с нарушена гликемия на гладно в сравнение с групата с нормален глюкозен толеранс. (Фиг.1) В публикуваните в литературата данни за характеристиките на липидния профил при нарушена гликемия на гладно съществуват известни различия. В две от най-големите проучвания – Baltimore Study of Aging и Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), не се установяват значими разлики в показателите на липидния профил

Таблица 1. Брой, средна възраст и среден индекс на телесна маса (ИТМ) на участниците в отделните групи – нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ).

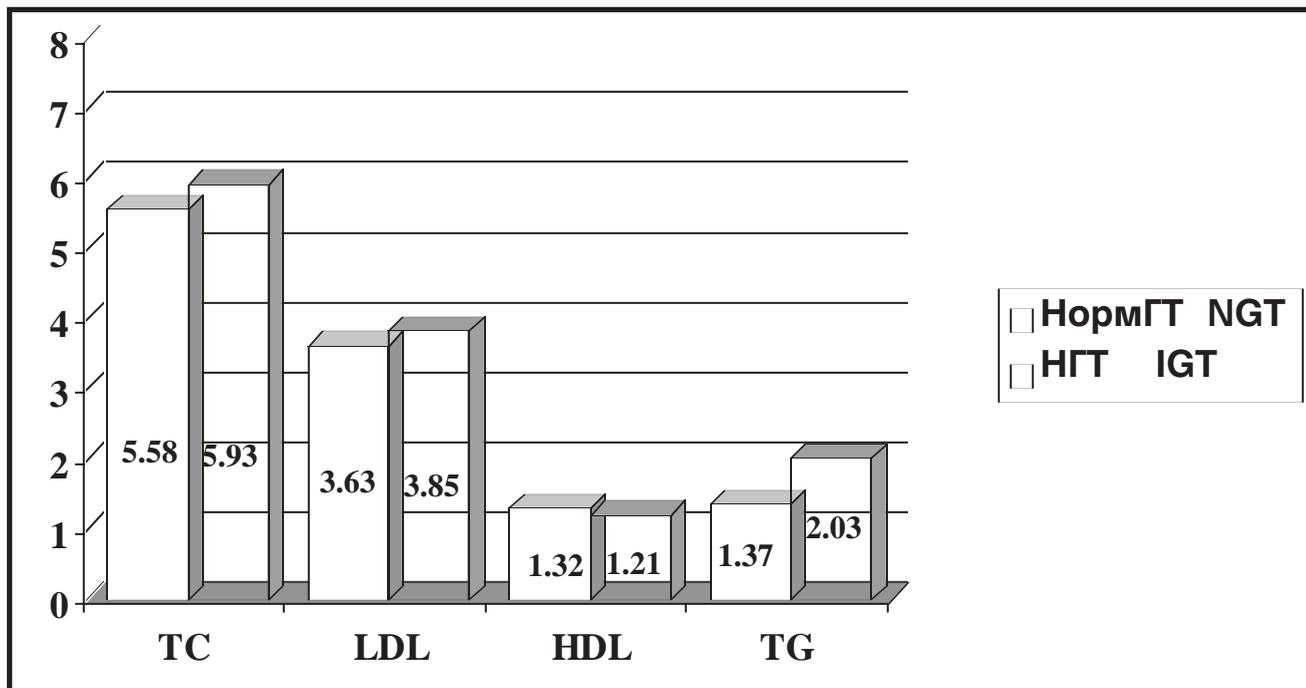
Table 1. Number, mean age and mean body mass index (BMI) of the subjects in the different groups – normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT).

Група Group	Брой n	Възраст (год) Age (years)	ИТМ кг/м ² BMI (kg/m ²)
НормГТ NGT	278	52,65 ± 10,30	30,25 ± 4,91
НГГ IFG	132	51,74 ± 10,82	31,58 ± 6,86
НГТ IGT	105	57,59 ± 13,27	30,39 ± 5,65



Фигура 1. Серумни липидни нива – общ холестерол (TC), LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди (TG) при групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ) и нарушена гликемия на гладно (НГГ).

Figure 1. Serum lipid levels – total cholesterol (TC), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides (TG) in the groups with normal glucose tolerance (NGT) and impaired fasting glucose (IFG).



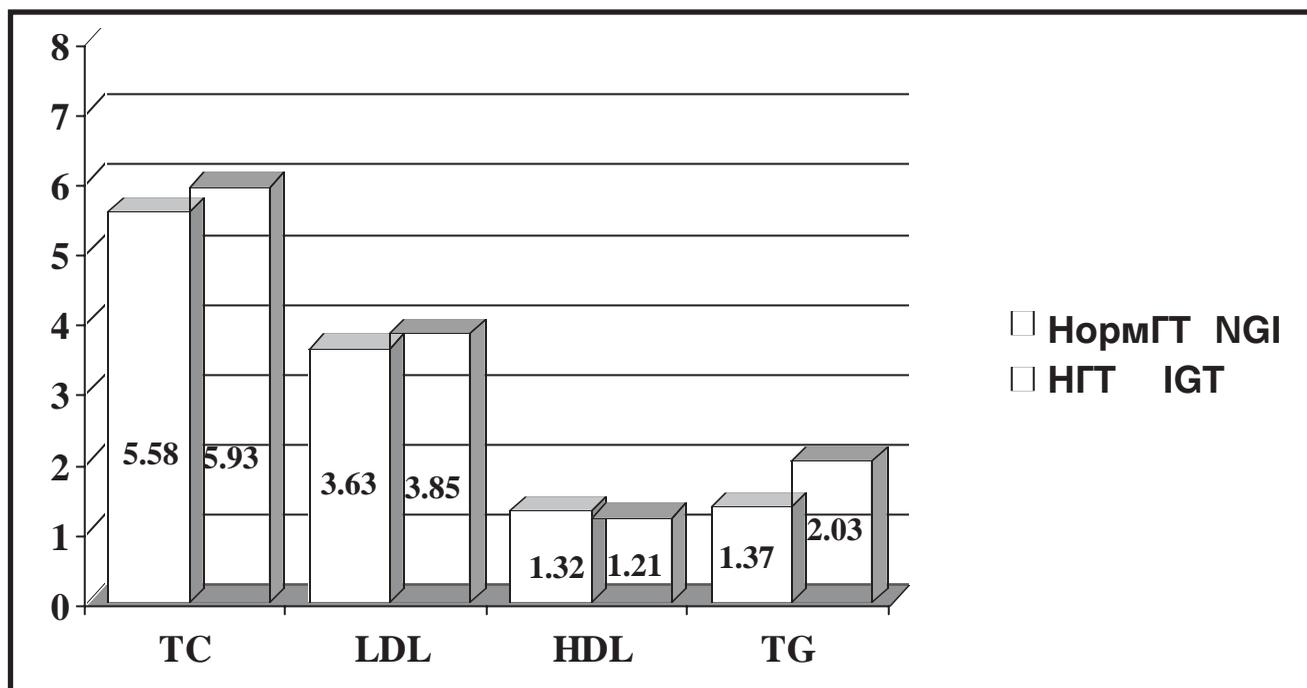
Фигура 2. Серумни липидни нива – общ холестерол (TC), LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди (TG) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ).

Figure 2. Serum lipid levels - total cholesterol (TC), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides (TG) in the groups with normal glucose tolerance (NGT) and impaired glucose tolerance (IGT).

между лицата с нарушена гликемия на гладно и тези с нормален глюкозен толеранс. (1,5) В отделни по-малки студии се съобщава за значимо по-високи нива на LDL-холестерола и триглицеридите и по-ниски нива на HDL-холестерола при лицата с нарушена гликемия на гладно в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс. (3,4) Други колективи установяват различие единствено в нивата на HDL-холестерола. (14) Тези разнопосочни данни могат да бъдат обяснени само отчасти с различните критерии, използвани за дефиниране на нарушената гликемия на гладно, респективно с използване на долна граница за нарушена гликемия на гладно съответно 5,6 или 6,1 ммол/л. Представените резултати са в подкрепа на тезата за наличие на атерогенен липиден профил при лицата с нарушена

гликемия на гладно и съответно за по-висок асоцииран съдечно-съдов риск при това състояние.

При съпоставяне на липидните показатели при групата с нарушен глюкозен толеранс с тези при нормален глюкозен толеранс, значима разлика се установява в нивата на общия холестерол ($p < 0,001$), триглицеридите ($p < 0,0001$) и HDL-холестерола ($p < 0,01$). (Фиг. 2) За разлика от групата с нарушена гликемия на гладно, тук повишението на LDL-холестерола не достига статистическа значимост спрямо лицата с нормален глюкозен толеранс ($p = 0,06$). Получените в настоящото проучване резултати в голяма степен съответстват на публикуваните в литературата данни за характеристиката на липидния профил при нарушен глюкозен толеранс, които са значително по-еднопосочни и определят като



Фигура 3. Серумни липидни нива – общ холестерол (TC), LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди (TG) в групите с нарушена гликемия на гладно (НГТ) и с нарушен глюкозен толеранс (ИГТ).

Figure 3. Serum lipid levels – total cholesterol (TC), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides (TG) in the groups with impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT).

основни характеристики на това състояние понижения HDL-холестерол, повишените триглицериди, повишения апоВ и по-високото отношение общ холестерол:HDL-холестерол. (11,12,15) Представените резултати също подкрепят концепцията за по-висок сърдечно-съдов риск при нарушен глюкозен толеранс, оценен чрез нивата на серумните липиди.

При директното съпоставяне на липидните параметри при двете състояния на предиабет, значима разлика се установява само в нивата на триглицеридите, които са по-високи в групата с нарушен глюкозен толеранс спрямо групата с нарушена гликемия на гладно ($p=0,04$). (Фиг. 3) В сравнително по-малко проучвания е правено сравнение на сърдечно-съдовите рискови фактори, в това число и на липидните показатели, при двете предиабетни състоя-

ния. Представените резултати са в съответствие с повечето публикувани до момента данни, които посочват като основна разлика между двете състояния на предиабет, повишените нива на триглицеридите при нарушен глюкозен толеранс. (7, 8,10)

Резултатите от сравнението на липидния профил при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс също са в съответствие с налагащото се схващане, че двете категории на предиабет са фенотипно различни състояния, което се определя от известни различия в подлежащите патологични механизми. Централно място в патогенезата на захарния диабет тип 2, метаболитния синдром и предиабетните състояния, заема инсулиновата резистентност. Добре известно е, че тя с години предшества изявата на

захарния диабет и е основна характеристика на предиабетните състояния. Дислипидемията в условията на инсулинова резистентност се характеризира с така наречената „атерогенна триада“ – повишени триглицериди, понижен HDL-холестерол и малки плътни LDL-частици, и се обуславя от отпадането на инхибиращия ефект на инсулина върху хормон-чувствителната липаза. (2,6) Интерпретацията на дислипидемията при предиабет, както и различията в липидните показатели между нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс, трябва да се търсят именно в наличието и степента на инсулинова резистентност. Съществуващото противоречие по този въпрос се дължи на различните методики, използвани за определяне на инсулиновата резистентност. Индиректното определяне на инсулиновата резистентност чрез индекс НОМА (НОМА-IR), посочва като по-резистентно състояние нарушената гликемия на гладно, докато при директното измерване на инсулиновата резистентност чрез еугликемичната хиперинсулинемична кламп техника, нарушеният глюкозен толеранс показва по-висока степен на инсулинова резистентност.(9) На базата на изложените данни, значимо по-високите нива на триглицеридите при нарушен глюкозен толеранс биха могли да бъдат обяснени с по-високото ниво на инсулинова резистентност при това състояние.

Резултатите от настоящото проучване са в съответствие с натрупаните до момента данни от световната практика, които определят нарушената гликемия на гладно и нарушения глюкозен толеранс като състояния на по-висок сърдечно-съдов риск и като две фенотипно различни категории, свързани с различна степен на инсулинова резистентност и различен сърдечно-съдов риск.

Изводи

Предиабетните състояния се характеризират с отклонения в серумните липиди, обуславящи повишен атерогенен риск при тях.

Нарушената гликемия на гладно и нарушеният глюкозен толеранс показват различия в сърдечно-съдовия риск профил, оценен чрез нивата на серумните липиди. Триглицеридите при нарушен глюкозен толеранс са значимо по-високи в сравнение с тези при нарушена гликемия на гладно и вероятно отразяват по-високата степен на инсулинова резистентност при това състояние.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Blake, DR., JB. Meigs, DC. Muller et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*, 53, 2004, 2095-100.
2. Chapman, MJ. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Sep;4 Suppl 3:S5-8.
3. Chen, LK., MH. Lin, ZJ. Chen et al. Metabolic characteristics and insulin resistance of impaired fasting glucose among the middle-aged and elderly Taiwanese. *Diabetes Res Clin Pract*, 71, 2006, 170-6.
4. Drexel, H., S. Aczel, T. Marte et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care*, 28, 2005, 101-7.
5. Festa, A., R. D'Agostino Jr., A.J. Hanley et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*, 53, 2004, 1549-55.
6. Krentz, A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 5, 2003, S19-27.

7. Liao, D., J.B. Shofer, E.J. Boyko et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care*, 24, 2001, 39-44.

8. Mori, Y., K. Hoshino, K. Yokota et al. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 113, 2005, 334-9.

9. N6voa, F.J., M. Boronat, P. Saavedra et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care*, 28, 2005, 2388-93.

10. Pankow, J.S., D.K. Kwan, B.B. Duncan et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*, 30, 2007, 325-31.

11. Pascot, A., J.P. Despr6s, I. Lemieux et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 43, 2000, 1126-35.

12. Pascot, A., J.P. Despr6s, I. Lemieux et al. Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care*, 24, 2001, 902-8.

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

14. Pich6, M.E., J.P. Despr6s, A. Pascot et al. Impaired fasting glucose vs. glucose intolerance in pre-menopausal women: distinct metabolic entities and cardiovascular disease risk? *Diabet Med*, 21, 2004, 730-7.

15. The Diabetes Prevention Program Research Group. Lipid, lipoproteins, C-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, 28, 2005, 2472-9.

16. World Health Organization. Definition and diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. *Report of WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org.*, 2006.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Невена Чакърова

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nevena Chakarova, MD

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

Психологичен профил на диабетика: несъзнавани съпротиви към режима на лечение при захарен диабет

Елка Божкова, Владимир Христов

Клиника по психиатрия, МБАЛ „Александровска“, МУ, София

Клиника по ендокринология, МБАЛ „Александровска“, МУ, София

A Psychological Profile of the Diabetic Patient: Unconscious Resistances to the Treatment Regimen in Diabetes Mellitus

Elka Bozhkova, Vladimir Christov

Psychiatric Clinic, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia

Резюме

Цел и задачи: изготвяне на психологически профили на пациентите с диабет тип 1 и тип 2; изследване на ангажираността на пациентите с гликемичния контрол.

Методи: използвахме Гийсен-тест и психологично интервю с 31 хоспитализирани пациенти с диабет тип 1 и тип 2.

Резултати: позитивен резонанс и доминантност са характерни за пациентите с тип 1, и подчиняемост, хипоманийно настроение и затвореност – за пациентите с тип 2. Отричането и съпротивите към препоръчаното лечение присъстват като част от психологичната реакция към болестта.

Заклучение: животът със захарен диабет и спазването на препоръките за лечение са много трудни. Психотерапевтичните интервенции, включващи и подкрепа, и

Abstract

Objective: to examine the psychological profiles of type 1 and type 2 diabetic patients and the patients' involvement with the glycemic control.

Methods: We used the Giessen-test and psychological interview with 31 hospitalized type 1 and type 2 diabetes patients.

Results: positive resonance and dominance are characteristic of patients with type 1, and pliancy, hypomanic mood and retentivity – of patients with type 2 diabetes. Denial and resistance to recommended treatment are present as a part of the psychological reaction to the illness.

Conclusions: it is very difficult to live with diabetes mellitus and to adhere to treatment recommendations. Psychotherapeutic interventions with both – support and clarification of the reality, can improve the glycemic control and the quality of life with diabetes mellitus.

изясняване на реалността, могат да подобрят гликемичния контрол и качеството на живот със захарен диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Захарен диабет, Психологически профил, Отричане, Съпротива, Психотерапия

Захарният диабет е заболяване, чиято социална значимост нараства през последните години и вече се говори за епидемия от диабет тип 2 в световен мащаб. Причините са свързани със заседналият начин на живот, свръхконсумацията на мазнини и захарни изделия, застаряването на населението. Усложненията от лошият контрол на кръвната захар могат да засегнат всички органи и системи, най-често зрението, бъбреците, сърдечно-съдовата система, крайниците. Раните на болните с декомпенсиран диабет зарастват по-бавно и трудно. Според „Препоръките за добра практика по захарен диабет“ на Българското дружество по ендокринология, София, 2005 година¹, е необходимо „мотивирано участие на добре обучен пациент, за да се превантират остриите компликации и да се намали риска от дългосрочни усложнения.“ Спазването от страна на болните на предписаната терапия и диета, физическата активност, познаването на калоричността и гликемичния индекс на хранителните продукти могат да осигурят в голяма степен компенсация на диабета и предотвратяване на усложненията от него. На практика, при диабет тип 2 това се случва по изключение и затова се налага преминаване към лечение с инсулин, което при по-добро съдействие от страна на болния би могло да бъде отложено във времето.

Това повдига въпроса за и следване на психологическите фактори при боледуването от захарен диабет – не само влиянието на стреса за отключването му, но и значението на характеровите особености за възникването на заболяването и съдействието на терапията. Според проф. Цонев и съавт., „Съществени провокиращи фак-

KEY WORDS: Diabetes mellitus, Psychological profile, Denial, Resistance, Psychotherapy

тори са фрустрацията и самотността. Личностовата предиспозиция включва зависимост, подчертана пасивност и търсене на майчино внимание. Психологичните фактори при тези болни в повечето случаи провокират себедеструктивно поведение чрез неспазване на диетичните изисквания“ (6). Затова е необходимо да обърнем внимание на несъзнаваните психични механизми, които диктуват това саморазрушително поведение и на съпротивите, които пречат на рационалното възприемане и управление на фактите, свързани с болестта.

Защитните механизми на психиката – това са „начините и средствата, чрез които егото се пази от неудоволствието и тревожността“ (5). За съжаление, с цената на сериозно изкривяване на истината, както ще видим в описаните по-долу примери. Централна роля в психологичната реакция на диабетика към болестта му, според нас, има защитният механизъм *отричане* (*denial*), описан за пръв път от Ана Фройд през 1936 г. „Истинският смисъл на „отричането“ се отнася до блокирането на определени впечатления от външния свят. Дори и да не са напълно отречени от съзнанието, на тях се отделя толкова малко внимание, че болезненото чувство от тяхното възприемане се свежда почти до нула“ (1).

Цел и задачи

1. Изработване на личностови профили на пациентите със захарен диабет тип 1 и тип 2.
2. Изследване на ангажираността на болните с контрола на нивото на кръвната захар.
3. Оценка на отношението към стреса и стратегиите за справяне с него.

Материал и методика

Направено е психологично изследване на 31 пациенти с диагноза „Захарен диабет“, 30 от тях хоспитализирани в клиниката по ендокринология на Александровска болница, 20 ноември – 15 декември 2007 г. Изследвани са всички пациенти с диабет, лежащи в клиниката в посочения период и дали съгласие за участие в изследването и една пациентка, насочена от психиатър за психологично изследване. Използвани са статистически методи за обработка на данните – мерки на централната тенденция (средна) и разсейването (стандартно отклонение на извадка) (2).

Психологически инструментариум.

Използван е Гийсен-тест за изследване на личността и интервю. Гийсен-тестът е създаден от D. Beckmann, E. Bruhler и H.-E. Richter през 1972 г. Той съдържа 40 биполарно формулирани въпроса. Резултатите са оформени в шест скали. Допълнително се отчита броя на екстремните и на средните отговори. Шестте скали измерват съответно:

- 1) *социален резонанс*, т.е. социалната приетост или отхвърленост на личността;
- 2) *доминантност – подчиняемост*;
- 3) *интрапсихичен контрол*;
- 4) *основно настроение*;
- 5) *способност за контакт и общуване*;
- 6) *социална потентност*, т.е. способност за изграждане на трайни и афективно ангажирани връзки. (3)

Интервюто включва въпроси относно давността на захарния диабет, обясненията на пациента, свързани с отключване на заболяването, спазването на терапията и диетата, отражението на болестта върху функционирането, личното ангажиране с контрола на нивото на кръвната захар.

Резултати

1. Личностов профил.

Трима от изследваните пациенти не успяха да попълнят Гийсен-теста поради напреднала възраст и когнитивни затруднения. Резултатите на останалите са използвани за изчисляване на средните стой-

Таблица 1. Клинична характеристика на изследваните контингент:

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects.

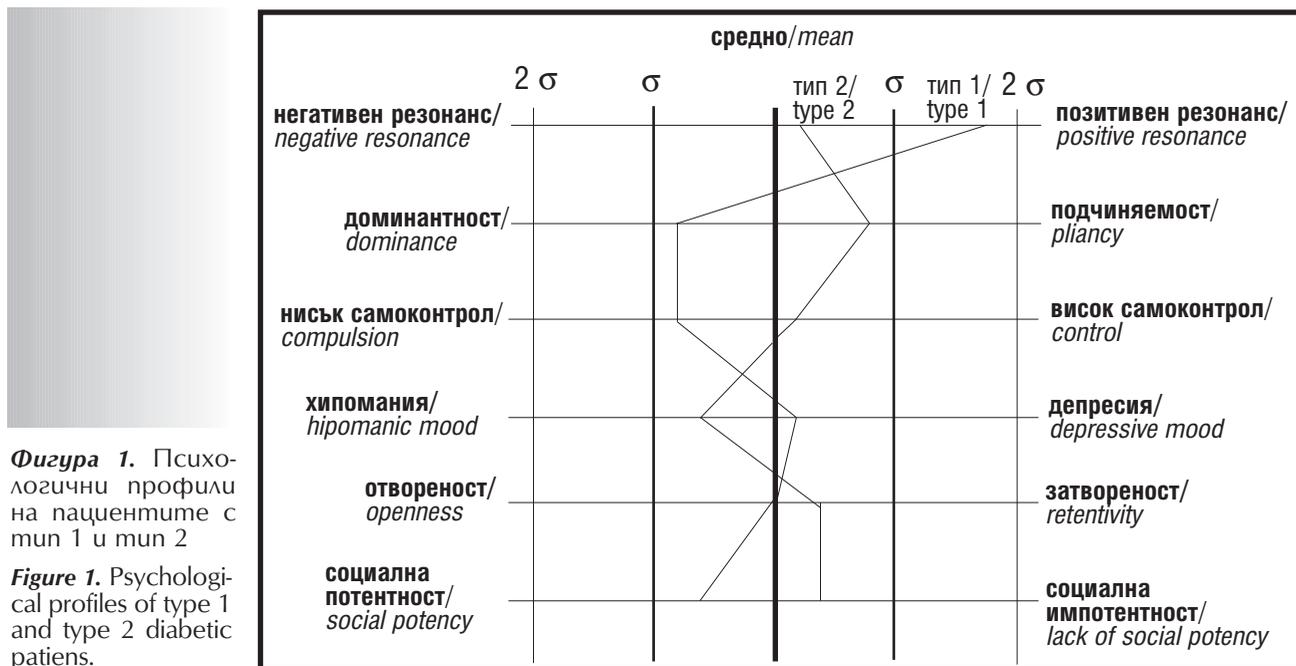
Характеристики / Characteristics	№	%
Пол / Sex		
Мъжки / male	16	52
Женски / female	15	48
Тип диабет / Type of diabetes		
тип 1 / type 1	7	24
тип 2 / type 2	23	77
Фамилна анамнеза за диабет / Family history of diabetes	11	35
Усложнения / Complication		
Ретинопатия / retinopathy	8	26
Невропатия / neuropathy	14	45
Нефропатия / nephropathy	3	10
Лечение / Therapy		
Диета / diet	23	74
гвиг. активност / exercise	12	39
таблетки / oral medication	7	23
инсулин / insulin	24	77
	Средно	SD
Възраст (години) / Age (years)	53,4	20,6
Давност на диабета (години) / Duration of diabetes (years)	7,6	8,5

ности поотделно за тип 1 и тип 2 захарен диабет. Общо, от всички изследвани лица са дадени голям брой крайни отговори по седемстепенната скала. Независимо, че някои личностови черти преобладават при болните от съответния тип, има изключения и стойности по целия диапазон на всичките шест подскали.

2. *Ангажираност на пациентите с гликемичния контрол.*

Информираността и поведението на изследваните лица във връзка с тяхното заболяване представяме на табл. 2. като един континуум между пълното negliжиране и опита за свръхконтрол.

В тази част от изследването си поставихме за цел не събирането на статистически данни, а акцентиранието върху примерите за тези изненадващи и необяс-



Фигура 1. Психологични профили на пациентите с тип 1 и тип 2

Figure 1. Psychological profiles of type 1 and type 2 diabetic patients.

ними крайни проявления на отричане на болестта и себеувреждане.

На едната крайност са пациентите, които като че ли не знаят нищо за заболяването „захарен диабет“ или за това, че те страдат от него. От тях чуваме реликите: „няма значение с какво се храня, всичко е от стрес“, „нямат време за спортуване или ходене пеша“, „не искам да пия лекарства, те увреждат черния гроб (или бъбреците)“, „колкото и да спазвам диета, като няма спокойствие...“, „в България няма черен хляб, боядисват го“, „аз нямам диабет, а само повишена захар“ и т.н. Тези

болни обикновено не знаят нормите за плазмена глюкоза на гладно и 2 ч. след хранене, а за възможността за изследване на гликиран хемоглобин като показател за гликемичния контрол през последните три месеца изобщо не подозират! Те „не помнят“ резултатите от кръвно-захарния си профил, често не измерват нивото на кръвната захар, защото „усещат“ дали е повишена или понижена. Склонни са да прекратяват или намаляват на своя глава медикаментозната терапия. Търсят помощ от фармацевти, билкари, свои близки и от представители на т. нар. алтерна-

Таблица 2. Ангажираност на пациентите с гликемичен контрол

НЕГЛИЖИРАНЕ NEGLIGENCE	СВРЪХКОНТРОЛ EXCESSIVE CONTROL
<ul style="list-style-type: none"> непознаване на нормите и собствените резултати / lack of knowledge of normal glucose values and own results спиране на терапията / stopping therapy неспазване на диетата / mistakes in dietary regimen липса на двигателна активност / lack of exercise приповдигнато настроение / hypomanic mood по-често при тип 2 / often in type 2 	<ul style="list-style-type: none"> опити за изчисляване на всичко / excessive calculations хипохондрични страхове / hypochondriasis инвестиция на време и средства / investment of time and resources надценяване на способността за контрол / overestimation of control ability депресия / depression по-често при тип 1 / often in type 1

тивна медицина. Когато повишеното ниво на кръвна захар е установено за пръв път с глюкомер на близък или при друго случайно изследване, се изчаква понякога до 1-2 години преди пациентът да се реши на необходимата диагностика и лечение. Пример за такъв пациент е 53-годишен мъж с диабет тип 2 с поне 10-годишна давност, принуден от близките си да постъпи в клиника, след като във връзка с диабетна полиневропатия, от няколко седмици не може да ходи и лази по земята. Според обясненията му, не е приемал предписаната му медикаментозна терапия заради работата си – не слизал от трактора и не можел да приема лекарства или да измерва нивото на кръвната си захар с изцапани от машинно масло ръце. След началото на лечението с инсулин, болният отново започна да ходи с бастун.

На другата крайност обикновено са по-млади, организирани и активни хора, които се изправят срещу своя диабет с желанието да го овладеят и подчинят напълно. Те могат да бъдат обсебени от изчисляването на калории и хлебни единици, спортуване и следване на режим, както при хранително разстройство от типа анорексия/булимия. Склонни са към хипохондрични страхове и провеждане на повече медицински прегледи. Понякога инвестират значителни средства и време – млад мъж с диабет тип 1 сподели, че дава по 200 лв. месечно, за да си купува допълнително количество лентички за глюкомера, друг си купува допълнително инсулин, освен този, който му е предписан. С времето, тези болни придобиват самочувствието на по-добри специалисти от лекуващите ги ендокринологи и трудно се съобразяват с дадените препоръки. Установяването на добър гликемичен контрол се приема като нещо постигнато веднъж завинаги и се подценяват външните промени, които биха го нарушили.

3. Отношение към стреса.

Болните от диабет се оплакват от влиянието на стресогенни събития, както във връзка с отключването на болестта, така и след това. Повечето изследвани лица под „стрес“ разбират негативното влия-

ние на външните обстоятелства и отношенията с околните, без да отчитат личното си участие в справянето с това влияние. Обикновено липсват ефективни стратегии за отреагиране на стресогенни събития.

Обсъждане

Изследваните лица са равномерно разпределени по пол. Възрастта им е между 20 и 84 години, давността на диабета – между 1 месец и 33 години. Поради тези големи вариации, съответните стандартни отклонения също са големи. 24 от пациентите са с диабет тип 2, а 7 – с диабет тип 1. По отношение на основното лечение – 24 са на инсулин, а 7 приемат медикаменти. Първи впечатление това обратно съотношение – високият процент на пациенти с тип 2, които след някакъв период на приемане на перорални медикаменти, лош гликемичен контрол и възникване на усложнения, преминават на лечение с инсулин.

Фамилната обремененост най-вероятно е по-висока от декларираната, поради склонността да не се обръща внимание или да не се информират следващите поколения за заболяването. 74 % от изследваните твърдят, че спазват диетата, но при по-подробен разговор става ясно, че болните се съобразяват само с отделни, избрани от тях ограничения в хранителния режим. Субективното усещане за хипогликемия се използва като повод за консумиране на захарни изделия, макар в много от случаите да става дума за проявления на тревожност, данни за което има и в международно проучвания (12).

Резултатите от Гийсен-теста показват преобладаване на някои личностни черти – подчиняемост, приповдигнато настроение и относителна затвореност при диабет тип 2; висок позитивен резонанс и доминантност при тип 1. Най-вероятно, при по-голяма извадка от изследвани лица, могат да се определят психологически подтипове на боледуващите от захарен диабет, но е възможно и в това отношение, както спрямо възрастта и индекса на телесна маса, да е налице истинска епидемия – разпространение на болестта незави-

симо от личностните предиспозиции.

При психологично изследване, пациентите, склонни към negliжиране на болестта си, показват приповдигнато настроение, достигащо до хипомания. Тази находка съответства на нашето предположение за действието на психичния защитен механизъм «отричане», който не допуска достъп на болезнената истина до съзнанието.

Основателният страх от лошия контрол на диабета и усложненията от него, се подменя с други страхове – от резултатите, от убождането на пръста, от инжекциите. Информацията за свойствата на храните се интерпретира по удобен начин и хранителните навици, спомогнали за настъпване на заболяването, обикновено прогължават да действат. Няма яснота за връзката между контрола на диабета и болестите, които настъпват като усложнения – дори медицински лица посочват като усложнения от диабета „дископатия“, „късогледство“ и др.

Настроението на пациентите, склонни към свръхконтрол, най-често е депресивно. Макар и по един по-сложен, и вероятно по-благоприятен за гликемичния контрол начин, този тип крайна психологична реакция също представлява отричане на болестта. Едно комплицирано отричане – „имам диабет, но все едно, че нямам, защото аз мога да го контролирам напълно“.

Разбира се, има болни, които не попадат в тези крайни примери на психологични реакции към боледуването си от диабет, но отделни проявления като описаните по-горе, се срещат при почти всички диабетици, не само в България, но и в световен мащаб: „Както при всяка хронична болест, пациентът с диабет е влязъл в нов свят, пълен с променени преживявания, изискващ придобиването на нова идентичност... Тъй като това е една идентичност, която не е търсена, а принудителна за пациента, тя може да бъде посрещната със силно отричане, периоди настъпващи на препоръчаното лечение, и проверка дали лечението действително се изисква чрез намаляване или спиране на поставянето на инсулин“ (7).

Влиянието на несъзнаваното обяснява

защо не бихме могли да очакваме голяма ефективност от гудактичния подход при информирането на болните и напротив, компетентните психологически и психотерапевтични интервенции могат да доведат до реална промяна в някои от най-вредните навици, допринасящи за тази болест.

В отделни случаи, болните вземат решение да променят коренно начина си на живот и с помощта на стриктна диета и двигателна активност постигат забележителни резултати в компенсирането на заболяването си. Такъв случай е описан от Brostoff et al (7): 29-годишен мъж се разболява от диабет през 1909 година – четиринадесет години преди въвеждането на инсулиновото лечение в Обединеното кралство през юли 1923. Началото на болестта е остро и на пациента е съобщена лоша прогноза – максималната преживяемост след поставяне на диагнозата е 4 години. По лекарско предписание, болният започва стриктна диета с драматично ограничаване на въглехидратите, губи от теглото си 32 килограма. Сменя няколко различни диети, като до началото на 20-те години състоянието му постепенно се влошава, но той продължава да работи. На 7 август 1923 г. е приет в болница с кетоацидоза, кръвна захар 17 mmol/l и тегло 49 кг. Започва лечение с инсулин и през живота си, който продължава до 88-годишна възраст, си е поставил повече от 47 000 инжекции! Не е имал нито едно усложнение от диабета. През 1959 г. получава медал за преживяване на 50 години с диабет, основателно наречено „научна и морална победа“.

Един от изследваните от нас болни, 48-годишен мъж с две висши образования и активна житейска позиция, поддържа кръвно-захарния си профил в норма, запознал се е подробно с всички предоставени му брошури с информация и след едномесечно лечение с инсулин, понастоящем поддържа добър гликемичен контрол (HbA_{1c} – 6,4) само с перорална терапия, диета и ежедневни физически упражнения.

Заклучение

Успешното лечение на захарния диабет е невъзможно без разумното съдействие на пациента. На практика, това което бихме очаквали от загрижения за здравето си болен, в голяма степен се подменя със съпротиви и самоувреждане, индуцирани от болезнения страх, който пречи на информацията за болестта да достигне до съзнанието. Според Ал. Попов, „Мнозинството от тези болни са преуспели хора, пълни или затлъстели, самоуверени, уравновесени, свикнали да се разпореждат. Те мъчно могат да приемат, че болестта, която дори не усещат, може да застраши благополучието им.“ (4) В последните години заболяването се разпростира и прескача границите на „затлъстелите“ и „преуспели“ хора с висока самооценка, но рисковете и вредните последици от него продължават да остават неосъзнати и недооценени.

Независимо от липсата на изразено телесно страдание през първите години на заболяването, диабетикът е принуден да приеме наличието на хронична нелечима болест, която го застрашава и която има многобройни изисквания за промяна на неговия начин на живот. Психотерапевтичните интервенции с добър баланс между психологична помощ и подкрепа от една страна, и конфронтиране и изясняване на действителността, от друга, могат да допринесат съществено за по-успешно лечение и повишаване на качеството на живот със захарен диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Бренър, Ч. Увод в психоанализата. София: *Планета* 3, 1999
2. Калинов, Кр. Статистически методи в поведенческите и социалните науки. София: *Нов български университет*, 2001, 37 - 46
3. Кокошкарлова, А. Психологично изследване на личността в клиничната практика, София: *Медицина и физкултура*, 1984

4. Попов, Ал. Ендокринни билести. В: *Практическа психосоматична медицина* (Рег. Вл. Иванов), *Знание*, Стара Загора, 1999, 152-161

5. Фройд, А. Егото и защитните механизми. София: *ЛИК*, 2000

6. Цонев, Ц., П. Петкова, Св. Николкова, П. Маринов. Психосоматични зависимости. История, класификация и съвременни тенденции в психосоматичната медицина. В: *Психиатрия, психология и психотерапия за общопрактикуващи лекари* (Рег. Св. Николкова и П. Маринов), Университетско издателство медицина, София, 2002, 390-424

7. Brostoff, J.M., H. Keen, J. Brostoff. A diabetic life before and after the insulin era. *Diabetologia*, 50 (2007) 1351-1353

8. Jacobson A.M., K. Weinger. Psychosocial Complications of Diabetes. In: *Medical management of diabetes mellitus* (Eds. J. Leahy, N. Clark and W. Cefalu), *Marcel Dekker*, New York, 2000, 559-572

9. Nakahara, R., K. Yoshiuchi, H. Kumano, Y. Hara, H. Suematsu, and T. Kuboki. Prospective Study on Influence of Psychosocial Factors on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Psychosomatics*, 47 2006; (3): 240 - 246.

10. Polonsky, W. H., L. Fisher, J. Earles, R. J. Dudl, J. Lees, J. Mullan, and R. A. Jackson: Assessing Psychosocial Distress in Diabetes: Development of the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care*, 28, 2005; (3): 626 - 631.

11. Smaldone, A., O. P. Ganda, S. McMurrich, K. Hannagan, S. Lin, A. E. Caballero, and K. Weinger: Should Group Education Classes Be Separated by Type of Diabetes? *Diabetes Care*, 29, 2006 (7): 1656 - 1658.

12. Waadt, S., G. Duran, F. Strian. Psychosocial problems in diabetes mellitus. In: *Concepts for the Ideal Diabetes Clinic* (Eds. C.E. Mogensen and E. Standl), *Walter de Gruyter*, Berlin, 1992, 361-374

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Елка Божкова

Клиника по психиатрия, МБАЛ „Александровска“, МУ, София

e-mail: mail@bozhkova.info; уеб-сайт:
www.bozhkova.info; тел.: 0888 580030

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Elka Bozhkova, MD

Psychiatric Clinic, Alexandrovka University Hospital, Medical University, Sofia

e-mail: mail@bozhkova.info; уеб-сайт:
www.bozhkova.info; тел.: 0888 580030

Оценка на измененията в телесния състав на група от възрастната българска популация с помощта на биоелектрически импеданс

Ж. Бонева¹, М.Боянов², В. Христов²

¹МИ – МВР – София, Отделение по ендокринология

²Клиника по ендокринология, МБАЛ – Александровска; Медицински Университет – София

Assessment of Body Composition Changes in a Group of Adult Bulgarians by Bio-electrical Impedance

Zh. Boneva¹, M. Boyanov², V. Christov²

¹Department of Endocrinology, Medical Institute – Ministry of the Interior, Sofia

²Clinic of Endocrinology, University „Alexandrovska“ Hospital, Medical University, Sofia

Резюме

Цел на настоящото разрезно проучване беше да се оцени влиянието на възрастта върху промените в телесния състав сред група от българската популация.

Методи: Бяха изследвани 100 пациента с наднормено телесно тегло и I степен затлъстяване (по СЗО) и 30 здрави контроли с нормално телесно тегло. Средната възраст на участниците беше 59 ± 8 г. (48-69 г.). Телесният състав беше изследван посредством биоелектрически импеданс (тетраполярен анализатор Tanita TBF-215). Използвахме регресионен статистически

Abstract

The aim of this cross-sectional study was to investigate the influence of age on body composition changes in a sample of the Bulgarian population.

Methods: We studied 100 patients with overweight or 1st grade obesity (WHO) and 30 healthy controls with normal weight. The participants' mean age was 59 ± 8 years (48-69 y). The body composition was studied by bio-electrical impedance (a tetra-polar Tanita TBF-215 device). Regression analysis was used to assess body composition changes with age.

Results: The fat-free mass showed a nega-

анализ за да оценим промените в телесния състав под влияние на възрастта.

Резултати: Немастната маса показва отрицателна линейна корелация с напредване на възрастта, а процентът мастна маса – положителна линейна корелация ($p < 0,001$). При групата с нормално телесно тегло напредване на възрастта с 1 година се асоциираше с намаляване на общото телесно тегло с 0,268 kg и с 0,291 kg – на немастната тъкан. В групата с наднормено телесно тегло и затлъстяване, напредване на възрастта с 1 година се асоциираше с намаляване на общото телесно тегло с 0,390 kg и с 0,321 kg – на немастната тъкан, а % мастна тъкан нарастваше с около 0,176 % годишно.

Заключение: Нашите данни показват статистически значима асоциация между фактора възраст и понижението на немастната маса, респективно увеличението на мастната маса и представляват едно от първите потвърждения за саркопеничните възрастови изменения сред българското население.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: мастна маса, немастна маса, био-електричен импеданс, саркопения.

Две големи епидемиологични тенденции на съвремието ни са застаряването и затлъстяването на населението. Процентът на хората над 65 години, особено в развитите общества, се увеличава непрекъснато. Напредналата възраст се характеризира с понижението на скелетно-мускулната маса и увеличението на телесните мазнини, а също с абдоминално преразпределение на мастите, означаващо с термина саркопения (6,14). Редица автори в последните години посочват, че понижението на мускулната маса при саркопенията се асоциира с повишена смъртност поради увеличена честота на паданията, инвалидиза-

тивна линейна корелация с увеличаване на възрастта, и положителна линейна корелация с % мастна маса ($p < 0,001$). В групата с нормално телесно тегло напредване на възрастта с 1 година се асоциираше с намаляване на общото телесно тегло с 0,268 kg и с 0,291 kg – на немастната тъкан. В групата с наднормено телесно тегло и затлъстяване, напредване на възрастта с 1 година се асоциираше с намаляване на общото телесно тегло с 0,390 kg и с 0,321 kg – на немастната тъкан, а % мастна тъкан нарастваше с около 0,176 % годишно.

Conclusion: Our data show a significant association of age with the reduction of fat-free mass and the accumulation of fat mass. This represents one of the first studies on age-related sarcopenic changes in the Bulgarian population.

KEY WORDS: fat-free mass, fat mass, bio-electrical impedance, sarcopenia.

ция, нарушения в имунната система; а увеличението на висцералното тегло се свързва с повишена честота на сърдечно-съдовите болести и захарния диабет (10,15,16). Тази промяна в телесния състав се наблюдава дори когато теглото остава стабилно и дори при възрастни с нормално телесно тегло и се означава като саркопенично затлъстяване. То се включва във формулираната през последните десетилетия категория „метаболично затлъстели с нормално тегло“ (8,13). Установено бе, че сред тази група попадат 13-18 % от хората с нормално тегло, и тъй като те са с повишен метаболитен риск, би трябвало да бъ-

гат обект за профилактика и лечение. При наличие и на затлъстяване в напреднала възраст рискът от метаболитни отклонения, а също от инвалидизация, се удвоява (2,15,16).

Най-използваните съвременни методи за оценка на телесния състав при възрастните са антропометричните измервания, двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърната томография (СТ) (1,9,17). В последните години при епидемиологични проучвания широко се използва биоелектрическият импеданс (4,11,12).

На настоящия етап не са много проучванията, които дават систематизирани сведения за влиянието на възрастта върху телесния състав и мастното разпределение. Повечето от тях са разрезни, и много малко са тези, които, подобно на The Baltimore Longitudinal Study of Aging и The ABC Study, предоставят данни от дългосрочно проследяване (1).

Цел на настоящото разрезно проучване бе да се оцени промяната на телесния състав под влияние на възрастта при две групи лица – без и със затлъстяване.

Пациенти и методи

Изследвани лица

Участници в настоящото проучване бяха 130 индивида разделени в две групи: 100 индивида (50 % и 50 %) с наднормено телесно тегло и I степен затлъстяване (индекс на телесна маса – ИТМ: 25,0-34,9 kg/m²) и 30 индивида (12 % и 18 %) с нормално тегло (ИТМ: 18,5-24,9 kg/m²). Включващи критерии бяха наличие на информирано съгласие и стабилно тегло (\pm 2kg) през последните 6 месеца. Изключващи критерии бяха тежки хронични органични инсуфициенции и болести, влияещи върху степента на хидратация и телесното тегло.

Методи

Изследването на телесния състав беше осъществено при стандартизирани условия посредством биоелектрически импе-

ганс – апарат Tanita Body Composition Analyzer TBF-215 (Tanita Corp., Japan). Прилагана беше автоматично популационно специфична формула. Съобразно съвременните указания (ESPEN guidelines for the use of BIA measurements – 2004) биоелектрическият импеданс се осъществи сутрин нагладно с леко облекло (11,12). С точност до 0,1 kg се отчитаха телесното тегло в kg (weight, W), мастната маса като абсолютна стойност в kg (fat mass, FM) и като % от телесната маса (FM %), както и немастната маса в kg (fat-free mass, FFM). Едновременно с това беше измерен ръстът на участниците с точност до 1 см и автоматично беше изчислен ИТМ (BMI) в kg/m².

Статистически анализ

Данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе избрано $p < 0,05$. Бяха приложени следните методи:

- нелинеен регресионен анализ;
- вариационен анализ;
- графичен анализ;
- тест χ^2 ;
- параметричен Т-тест на Student при две независими извадки.

При регресионния анализ се оцениха кривите (процедура „Curve estimation“) и се избра най-подходящият модел според стойността на коефициента R^2 и F.

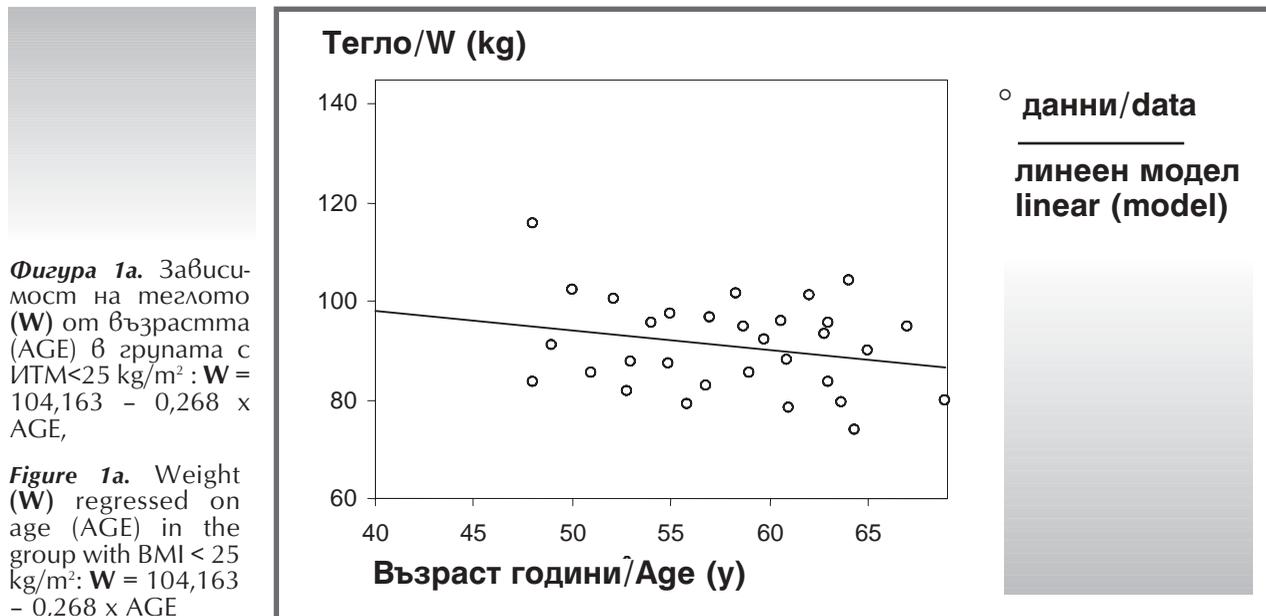
Резултати

Основните характеристики на двете изследвани групи са показани в табл. 1.

При групата с нормално телесно тегло проведеният нелинеен регресионен анализ показа наличие на зависимост между възрастта и телесното тегло и ИТМ. Зависимостта на теглото от възрастта се описваше най-добре от линеен модел ($p=0,015$, $F=6,12$, $R^2=0,059$), при който увеличаването на възрастта с 1 година води до намаляване на теглото с 0,268 kg (виж фигура 1 а). Понижението на ИТМ с въз-

Таблица 1. Телесно тегло и състав на участниците – средни стойности ± стандартно отклонение
Table 1. Body weight and composition of the participants – mean values ± standard deviations

Параметър/ Parameter	С наднормено тегло и затлъстяване (n=100) / Overweight and obese subjects (n=100)	С нормално тегло (n=30)/ Normal weight subjects (n=30)
Възраст (г.) / Age (y)	54,05±7,99	51,10±9,91
Тегло / Weight (kg)	88,07 ±10,82	61,11±10,30
ИТМ / BMI (kg/m ²)	30,7±12,59	21,94±1,99
Масна маса / Fat mass (kg)	30,87±7,95	15,36±3,86
% масна маса / % Body fat	34,89±7,82	24,58±5,84
Немасна тъкан / FFM(kg)	56,69±9,47	45,63±8,96

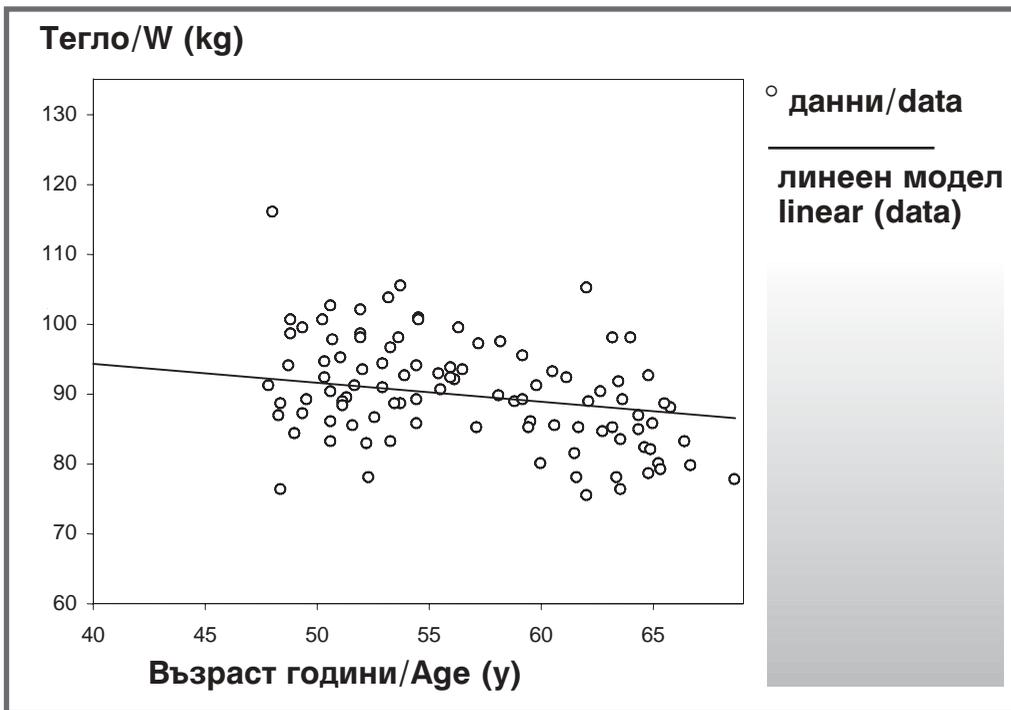


растта също се описваше от линеен модел и беше средно с 0,1 kg/m² годишно.

При групата с наднормено тегло и затлъстяване беше установена отрицателна линейна корелация между възрастта и телесното тегло ($p=0,012$, $F=6,87$, $R^2=0,125$) и липса на статистически значима зависимост между възрастта и ИТМ. В тази подгрупа при увеличаването на възрастта с 1 година теглото се намаляваше

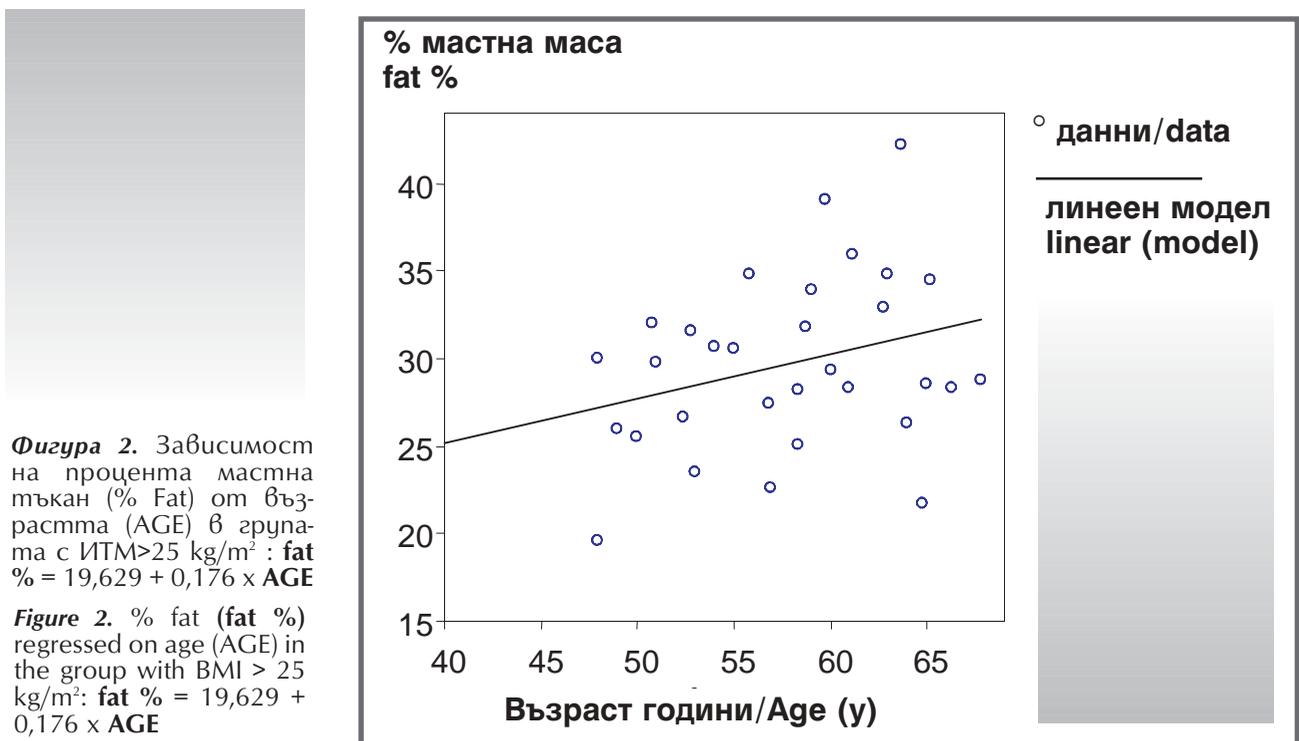
средно статистически с около 0,390 kg (фиг. 1 б).

Увеличаването с възрастта на % **масна маса** при групата с наднормено тегло/затлъстяване (с около 0,176 % годишно – фиг. 2) се описваше най-добре от линеен модел ($p=0,038$, $F=4,55$, $R^2=0,087$), а при групата с нормално тегло не беше намерен статистически значим модел.



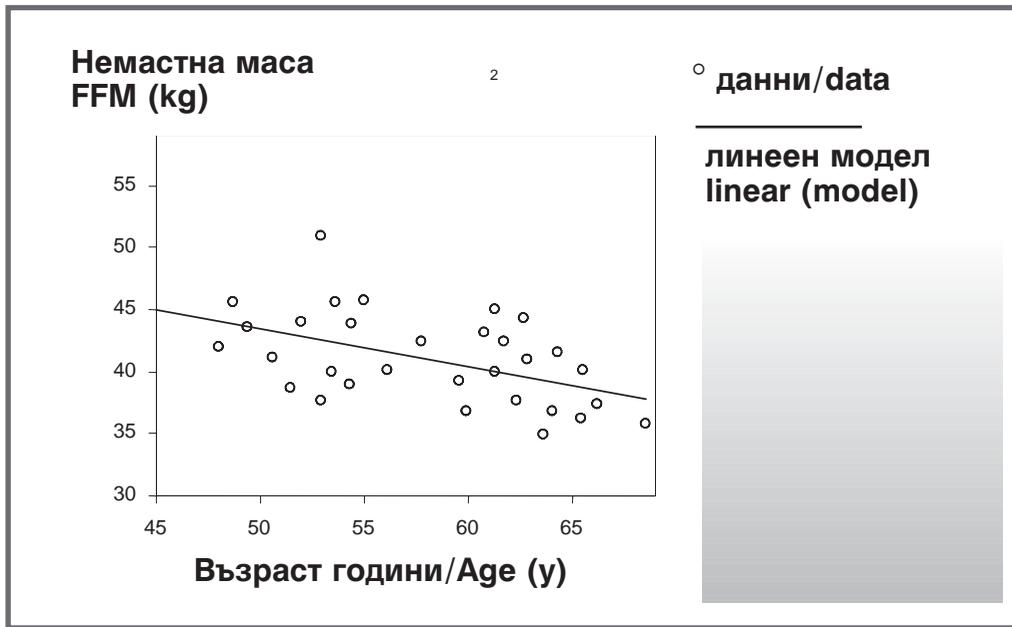
Фигура 1б. Зависимост на теглото (**W**) от възрастта (**AGE**) в групата с ИТМ>25 kg/m² : **W** = 115,848 - 0,390 x **AGE**

Figure 1b. Weight (**W**) regressed on age (**AGE**) in the group with BMI > 25 kg/m²: **W** = 115,848 - 0,390 x **AGE**



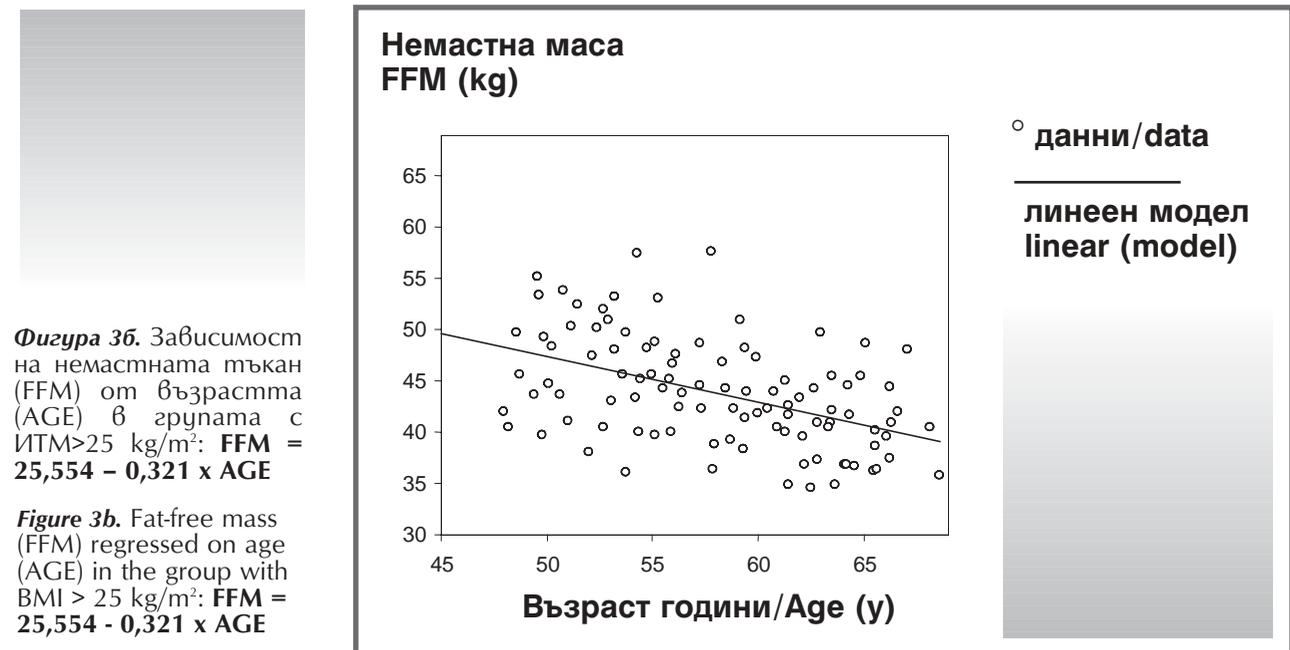
Фигура 2. Зависимост на процента мастна тъкан (% Fat) от възрастта (**AGE**) в групата с ИТМ>25 kg/m² : **fat %** = 19,629 + 0,176 x **AGE**

Figure 2. % fat (**fat %**) regressed on age (**AGE**) in the group with BMI > 25 kg/m²: **fat %** = 19,629 + 0,176 x **AGE**



Фигура 3а. Зависимост на немастната тъкан (FFM) от възрастта (AGE) в групата с ИТМ < 25 kg/m²: **fat-free mass = 26,653 – 0,291 x AGE**

Figure 3a. Fat-free mass (FFM) regressed on age (AGE) in the group with BMI < 25 kg/m²: **fat-free mass = 26,653 – 0,291 x AGE**



Фигура 3б. Зависимост на немастната тъкан (FFM) от възрастта (AGE) в групата с ИТМ > 25 kg/m²: **FFM = 25,554 – 0,321 x AGE**

Figure 3b. Fat-free mass (FFM) regressed on age (AGE) in the group with BMI > 25 kg/m²: **FFM = 25,554 – 0,321 x AGE**

И при двете изследвани групи се установи сигнификантна зависимост между възрастта и **FFM**. При групата с нормално тегло зависимостта се описваше най-добре от линеен модел ($p=0,010$, $R^2=0,217$) – фиг. 3 а, а при групата с наднормено тегло

– също от линеен модел ($p=0,012$, $R^2=0,243$) – фиг. 3 б. Увеличаването на възрастта с 1 година води до намаляване на FFM средно статистически с 0,291 kg при първата група и с 0,321 kg при втората (с наднормено тегло и затлъстяване).

Обсъждане

Данните от нашето разрезно проучване показват наличие на статистически значима корелация между напредването на възрастта и промените в телесния състав. Получените регресионни модели показват, че зависимостта на фактора възраст е правопрпорционална с процента мастна маса и обратнопропорционална – с немастната маса. Нашите резултати са подобни на съществуващите до момента в литературата данни, като липсата на връзка между възрастта и мастната маса при групата с нормално тегло в нашето проучване вероятно се дължи на малката изследвана бройка и сравнително по-младата възраст (5,7,9,10).

Настоящото проучване илюстрира много добре саркопеничните тенденции с възрастта – повишаването на процента мастна тъкан и намаляването на немастната тъкан. Това става на фона на общо намаляващото телесно тегло с възрастта. Така се оформя така нареченото „метаболично затлъстяване при нормално телесно тегло“. Посочената тенденция има особено важно практическо значение. Мускулната маса има отношение към инсулиновата чувствителност, към способността за движение и физическа активност, докато акумулирането на мастна тъкан и особено на висцерална такава, предразполага към метаболически синдром и повишена болестност и смъртност (3,16). Правени са опити по големината на мастната и свободната от масти тъкан да се предсказва физическото състояние на възрастни мъже и жени (3). Установено е, че и интрамускулната мастна тъкан показва висока корелация с висцералната мастна тъкан и също като нея се увеличава с напредване на възрастта (5,7).

Днес се счита за доказано, че с възрастта нараства основно висцералната мастна тъкан (2,17). Различните проучвания посредством образни методи (главно СТ) показват различен темп на увеличение

на нейната площ поради разлики в дизайна на студиите (разрезни или лонгитудинални), в малкия брой изследвани лица, както и на разлика във възрастта и степента на затлъстяване при изследваните индивиди (17).

Нашите данни също недвусмислено се показват, че след 40-45 годишна възраст започва промяна в отношението мастна-слаба телесна маса. При това кривите на промяна в изследваните параметри с възрастта биха могли да се опишат и с нелинейни модели (например квадратен или кубичен), които по-добре показват промяната в наклона на кривите в по-напреднала възраст. Поради сравнително малкия брой на изследваните от нас лица, тези модели не достигнаха статистическа значимост.

Съществуват полово различни референтни граници за немастна и мастна маса. В нашата работа не сме представили поотделно анализите на телесното разпределение поотделно за мъжете и жените поради сравнително малката бройка участници. Проследяването на половите различия в промените на тъканното разпределение могат да станат обект на бъдещи загълбочени разработки.

В заключение, при нашето проучване се установи наличието на възрастово-обусловено преразпределение в телесния състав. Необходими са допълнителни данни, свързващи възрастовите промени в телесния състав и мастно-тъканното разпределение с метаболическите отклонения в българската популация – предмет на бъдещи изследвания.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Baumgartner, R. N. Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904, 2000, 437-448.
2. Bjorntorp, P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann. Med.* 24, 2000, 1, 15-18.
3. Broadwin, J., D. Goodman-Gruen, D. Slymen. Ability of fat and fat-free mass percentages to predict functional disability in older men and women. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 49, 2001, 1641-45.
4. De Lorenzo, A., and A. Andreoli. Segmental bioelectrical impedance analysis. *Cur. Opin. Clin. Metab. Care*, 6, 2003, 551-555.
5. Doherty, T. J. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Cur. Opin. Clin. Metab. Care*, 4, 2001, 503-508.
6. Evans W. What is sarcopenia? *J Gerontol.*, 50, 1995, A, 5-8.
7. Goodpaster, B. H., C. L. Carlson, M. Visser, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the Health ABC Study. *J. Appl. Physiol.*, 2001, 90, 2157-65.
8. Greenlund, L. J. S. and K. S. Nair. Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124, 2003, 287-299.
9. Ito, H. Relation between body composition and age in healthy Japanese subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 55, 2001, 6, 462-70.
10. Kyle UG et al Total body mass, fat mass, fat-free mass and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 49, 2001, 12, 1633-40.
11. Kyle, U. et al. ESPEN guidelines for the use of BIA measurements - part I: review of principles and methods. *Clin. Nutr.*, 23, 2004, 1226-43.
12. Kyle, U. et al. ESPEN guidelines for the use of BIA measurements - part II: review of utilization in clinical practice. *Clin. Nutr.*, 24, 2004, 1430-53.
13. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J. Gerontol. Med. Sci.*, 58, 2003, 911-916.
14. Roubenoff, R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 58, 2003, 11, 1012-17.
15. St-Onge, M. P. Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. *Cur. Opin. Clin. Metab. Care*, 8, 2005, 5, 523-528.
16. Villareal, D. T., et al. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes. Res.*, 12, 2004, 913-20.
17. Zhao, B., J. Colville, J. Kalaigian, et al. Automated quantification of body fat distribution on volumetric computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 30, 2006, 5, 777-83.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Живка Бонева

Отделение по Ендокринология, МИ-МВР,
София 1606, Бул. „Ген. Скобелев“ 75
Тел. 9821351; 0888 643 843
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Zhivka Boneva

Department of Endocrinology, Medical Institute –
Ministry of the Interior, Sofia 1606, Blvd. „Gen.
Skobelev“ 75, Phone 9821351; 0888 643 843
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Роля на Fas/FasL в клетъчното увреждане при аутоимунните заболявания на щитовидната жлеза

Александър Шинков

Клиничен център по ендокринология и геронтология

The Fas/FasL Signaling in the Pathogenesis of Cellular Damage in Autoimmune Thyroid Disorders

Alexander Shinkov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

Резюме

Апоптозата или още програмираната клетъчна смърт представлява активен, енерго-зависим процес, който реализира отстраняването на клетки с грешки в развитието или с настъпили необратими генетични увреждания. Сега се знае, че апоптозата се отключва от външни или вътрешни фактори. В част от случаите процесът се иницира при въздействие на специфични мембранни „летални“ рецептори с техните лиганди и последваща строго регулирана каскада от процеси с краен ефект загиване и отстраняване на клетката. Най-добре проучени са рецепторите от фамилията на рецептора на тумор некротизиращия фактор (TNF) – TNFR, Fas, TRAIL. Апоптозата е основен механизъм за ограничаване на автореактивни лимфоцитни клонове, за контрол на клетъчната пролиферация и обема на тъканите, както и за поддържането на имунопривилегията на тъкани като корnea и тествис. Установено е, че апоптозата играе ключова роля в патогенезата на аутоимунните заболявания

Abstract

Apoptosis or the programmed cell death is an active, energy-dependent process that ensures the disposal of cells with developmental errors or irreversible genetic aberrations. Apoptosis can be initiated by internal or external signals. In certain instances it is invoked by the interaction of specific membrane „death“ receptors with their ligands and the following strictly regulated cascade leading ultimately to cell death and removal. The best studied receptors are the representatives of the TNF-R superfamily – TNF-R, Fas and TRAIL. Apoptosis is a major mechanism for restriction of autoreactive lymphocyte lines, for cell proliferation and tissue volume control and the immunoprivilege of tissues such as the testicle and the corneal lining. It was found that apoptosis has a key role in the pathogenesis of autoimmune thyroid disorders. The balance between proapoptotic and apoptotic factors delineates the clinical course and the outcome of the disease. Presumably the major participant is the Fas/FasL system. In Graves' disease the thyrocyte is surviving, while in Hashimoto's thyroiditis it has a proapoptotic

на щитовидната жлеза. Балансът между проапоптотични и антиапоптотични фактори определя клиничната изява и изхода на заболяването. Вероятно основният фактор при това е системата Fas/FasL. Докато при базедова болест тиреоцитът е „оцеляващ“, при тиреоидита на Хашимото той притежава проапоптотичен фенотип. Заболяването се характеризира с нахлуване на лимфоцити в структурата на щитовидната жлеза, загуба на тиреоцити и последващ хипотиреоидизъм. Инфилиращите лимфоцити осигуряват хуморална среда за отключване на процеса на клетъчна смърт, но не се явяват ефекторни клетки. Такива са самите тиреоцити, които противно на по-ранни представи не са само мишени при това заболяване. Те експресират на повърхността си както леталния рецептор, Fas, така и неговият лиганд – FasL и могат да бъдат и екзекутори, и мишени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: апоптоза, Fas/FasL, автоимунни тиреоидни заболявания

Регулацията на растежа на щитовидната жлеза и поддържането на оптимален тъканен обем в здравия организъм се осъществява посредством баланса между стимулиращия пролиферацията ефект на ТСХ и локалните растежни фактори и контрола върху апоптозата – програмираната клетъчна смърт. Апоптозата представлява активен, енерго-зависим процес, който реализира отстраняването на клетки с грешки в развитието или с настъпили необратими генетични увреждания (24). Апоптозата играе роля в някои етапи от феталното развитие – за регресията на тъкани и органи, които не са повече необходими. Тя е ангажирана в оборота на клетките в бързо-пролифериращи тъкани като например чревна лигавица. През целия живот това е механизъм за осигуряване на имунологичен толеранс (отстраняване на автореактивни лимфоцитни клонове) и в същото време елиминиране на туморни и

phenotype. The latter disease is characterized by lymphocyte infiltration of thyroid tissue, thyrocyte loss and a resulting hypothyroidism. The infiltrating T-cells provide the humoral milieu for the initiation of apoptosis but the major effector cells are the thyroid follicular cells that were previously accepted as mere target cells. Both the death receptor, Fas and its ligand, FasL are expressed on their cell surface. Thus thyrocytes are both executors and victims.

KEY WORDS: apoptosis, Fas/FasL, autoimmune thyroid disorders

заразени с вируси клетки, или такива с настъпили необратими ДНК промени. Редица заболявания са свързани с дефекти в апоптотичния отговор. Смята се, че в патогенезата на органо-специфичните автоимунни заболявания като захарен диабет тип 1, множествена склероза, синдром на Съогрен, тиреоидит на Хашимото (ТХ), роля играе аберантна апоптоза. Тъканното увреждане при системния еритематозен лупус и ревматоидния полиартрит също се опосредства от дефект в апоптотичните механизми. При много тумори е налице нарушаване на баланса на проапоптотичните и антиапоптотичните механизми и резистентност на туморните клетки към обичайните апоптотични стимули. Съвременната противотуморна терапия в много случаи е насочена към повишаване или нормализиране на чувствителността на туморната тъкан към апоптотична деструкция и индуциране на такава. Установе-

но е, че апоптозата играе важна роля в ендокринната система. Андрогенен недоимък (например след кастрация) води до апоптоза на клетките на простатата и на простатния карцином, докато селективните естроген-рецепторни модулатори индуцират апоптоза в клетките на естроген-чувствителния карцином на млечната жлеза.

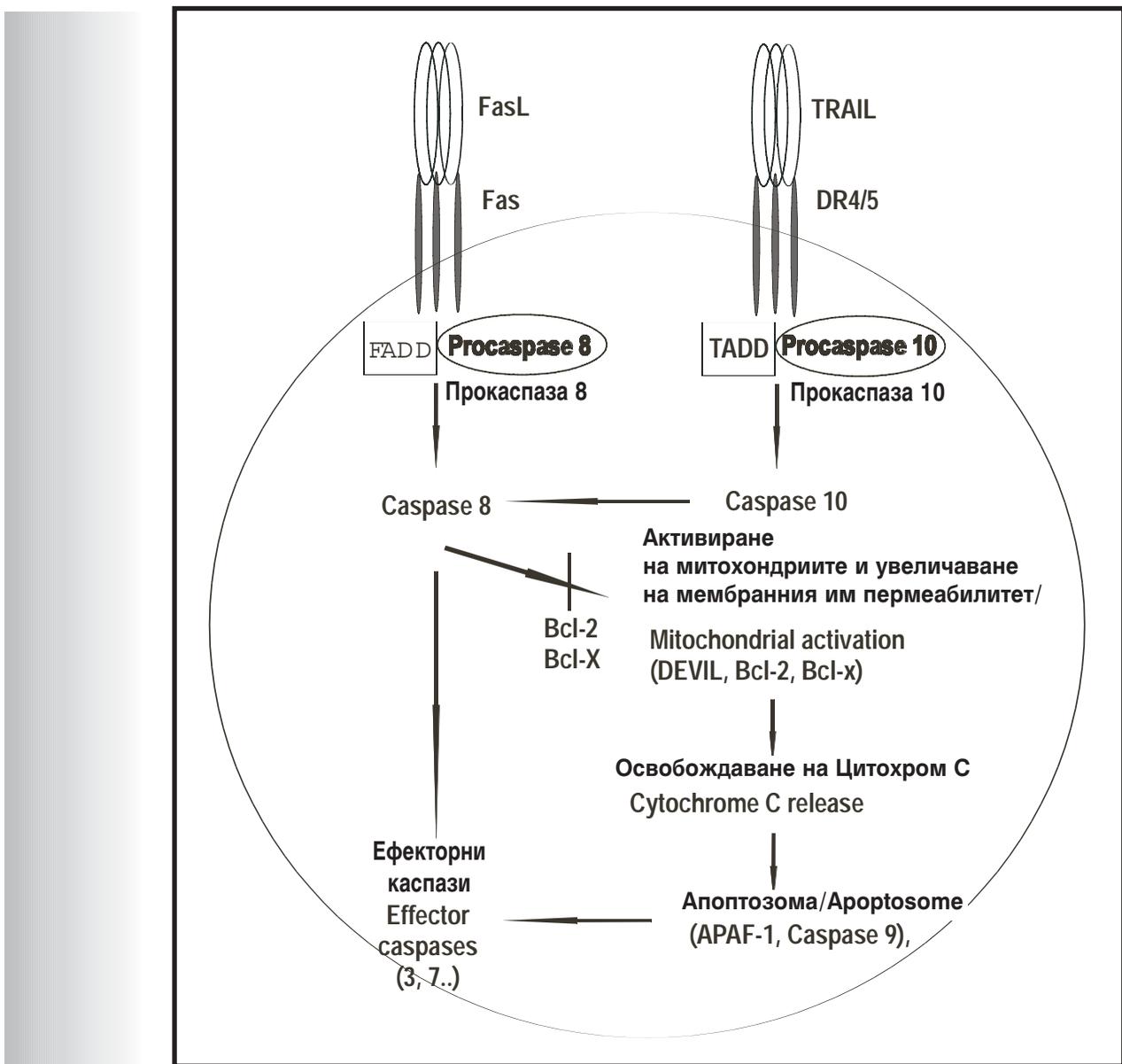
Досега са изучени различни пътища, по които се осъществява програмираната клетъчна смърт. Процесът може да се отключи от вътрешни или външни фактори като се ангажират разнообразни механизми. Най-добре проучени са механизмите, ангажиращи активирането на рецепторите от фамилията на рецептора на тумор некротизиращия фактор (TNFR). Досега са познати значителен брой лиганди от групата на TNF, но в апоптотичните процеси доказана роля играят TNF- α , TRAIL, FasL и вероятно други. Лигандите се свързват със специфичен рецептор върху клетъчната повърхност. Рецепторите са тип 1 мембранно-свързани протеини с интрацелуларен домен, който след взаимодействие на рецептора с лиганда отключва каскада водеща до смърт на клетката. Активирането на TRAIL/TRAILR например е основен ефекторен механизъм на противотуморната защита на организма. Експресията на FasL върху повърхността на Сертолиевы клетки, неврони, корнеален епител и преден очен сегмент допринася за тяхната имунопривилегия, като осигурява смъртта на проникналите в съответните тъкани цитотоксични Т лимфоцити. Fas/FasL играе роля и в патогенезата на аутоимунните заболявания. Регулацията на процеса се осъществява от различни фактори, включително цитокини, модулиращи антиапоптотичните и проапоптотичните сигнали в таргетните клетки и експресията на апоптотични инициатори в ефекторните клетки.(2)

Апоптоза и щитовидна жлеза

Тиреоцитите експресират на повърхността си плеяда разнообразни молекули, свързани с процеса на апоптоза. (Таблица 1) Вече се знае, че апоптозата на тирео-

цитите се осъществява основно по пътя на Fas/FasL сигналната система, като роля играят и TRAIL/DR4-DR5 и TNF/TNFR. Fas (CD95) е тип 2 трансмембранен протеин, представен върху мембраната на разнообразни типове клетки. Когато Fas върху клетката мишена се свърже с Fas лиганда (FasL, CD95L, CD178), тип II трансмембрени белтък, представян върху Т-лимфоцити, дендритни клетки, тиреоцити, клетки от моноцитно-макрофагеалния ред и др., настъпва конформационна промяна в интрацелуларния домен на молекулата - предава се „летален сигнал“, активират се цитоплазмените ензими, наречени каспази и се включва се каскада от процеси водещи до смъртта на клетката. (Фигура 1) Това е и основен механизъм за отстраняване на ненужните лимфоцити и контрол върху имунния отговор.

Противно на резултатите от някои ранни изследвания, сега се приема, че в условия на „здраве“ тиреоцитите експресират на клетъчната мембрана Fas и в по-малка степен FasL.(3,20) Контролът им физиологично се осъществява от разнообразни фактори. ТСХ потиска както спонтанната, така и индуцираната експресия на Fas, и по този начин инхибира Fas-медианата апоптоза на клетките (13). In vivo вероятно този феномен играе роля за пролиферативното действие на ТСХ. Bcl-2 представлява протоонкоген с антиапоптотична активност. Представянето на Bcl-2 молекулата на мембраната на тиреоцита също възпрепятства отключването на апоптотичната каскада. Балансът на експресията на Fas, FasL и Bcl-2 осигурява нормалната физиология на щитовидната жлеза. Интерлевкин 1 бета (IL-1 β), алфа интерферон (INF- α) самостоятелно или заедно с тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- α) засилват експресията на Fas и на допълнителна повърхностна молекула – B7.1. Наличието на двете молекули на клетъчната мембрана води до антигенно представяне на тиреоцита, свързване на Fas с FasL върху имунната или друга FasL експресираща клетка и апоптоза. IL-1 стимулира също и аберантно представянето на FasL на кле-



Фигура 1. Опростено схематично представяне на лиганд-зависимия апоптотичен път. Свързването на Fas с неговия лиганд FasL води до формиране на комплекс с прокаспаза 8 (FADD), автокаталитично активиране на каспаза 8 и нататък активиране на ефекторните каспази. Важен компонент в тиреоцитите е активирането на митохондриите, където балансът на проапоптотичните и антиапоптотичните фактори е решаващ за съдбата на клетката. Подобен е пътят при свързване на DR4/DR5 рецептора с TRAIL, но в този случай минава през активиране на каспаза 10. (6,21)

Figure 1. Schematic representation of the ligand-dependent apoptotic pathway. Fas binding to its ligand FasL leads to recruitment of the FADD (Fas activated death domain) complex, autocatalytic activation of caspase 8 and further activation of effector caspases. A major component in the thyrocyte is the mitochondrial activation. The balance of apoptotic and antiapoptotic factors determines cell fate. Similar is the pathway activated by the binding of DR4/DR5 death receptors to their ligand TRAIL. In this case caspase 10 is activated. (6,21)

Таблица 1. Повърхностни молекули, свързани с процеса на апоптоза, които се експресират от тиреоцитите при здрави лица, при базедова болест (ББ) и при тиреоидит на Хашимото (ТХ). (Адаптирана от Stassi G et Di Maria R (20))

Table 1. Apoptosis-related cell surface molecules expressed by thyrocytes in health, in Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). After Stassi G et Di Maria R (20)

Молекула/Molecule	Тип/Type	Здрави/Healthy	ББ/GD	ТХ/HT
Fas (CD95)	„летален“ рецептор/death receptor	+	++	+++
TRAILR1 (DR4)	„летален“ рецептор/death receptor	+	++	++
TRAILR2 (DR5)	„летален“ рецептор/death receptor	+	?	?
FasL (CD178)	„летален“ лиганд death ligand	+	++	+++
TRAIL	„летален“ лиганд/death ligand	+	?	++
TNFR-1	Модулатор на CD95 – зависимата апоптоза/ Modulator of CD95 – dependent apoptosis			

тъчната мембрана при аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза (АТЗ). Апоптоза на фоликуларните клетки се индуцира и от различни неаутоимунни стимули. Йодният излишък активира пероксидазата, нараства поризводството на активни кислородни радикали и липидната пероксидация. Оксидативният стрес отключва апоптотична каскада и предизвиква загиване на тиреоцитите, но в този случай без участието на „леталните“ рецептори. (26) От друга страна в умерени концентрации йодът има антиапоптотичен ефект. (5) Независимо от описания механизъм, амиодаронът отключва апоптозата на тиреоцитите посредством директно активиране на митохондриите и изръсва-

не на цитохром С. Т.е. по рецептор-независим и йод-независим път. (4) Естествен инхибитор на Fas-медиацията апоптотичен отговор е трансформиращия растежен фактор бета (TNF-beta), който вероятно играе роля освен в регулацията на лимфоцитната популация на щитовидната жлеза, също и в струмиегенезата. (8)

Fas/FasL при заболявания на щитовидната жлеза

Базедова болест (ББ)

Базедовата болест представлява аутоимунно заболяване, характеризиращо се с хроничен хипертиреоидизъм. Налице е повишена преживяемост и пролиферация

на тиреоцитите, водещи до хиперплазия на жлезата. Роля за това играят секретираниите от В-лимфоцитите стимулиращи анти ТСХ-рецепторни антитела (TSAb).(14) Интересно е, че TSAb инхибират ефективно проапоптотичния ефект на IL-1 и INF-gamma.

ТСХ-рецепторните антитела потискат мембранната експресия на Fas и по-малко на FasL. Те засилват синтеза на разтворим sFas – продукт на алтернативен сплайсинг на Fas гена, при който е отстранен трансмембрания фрагмент на молекулата. sFas вероятно играе ролята на инхибитор на свързването на Fas/FasL. Не може да се изключи и „превключване“ на експресията от мембранен Fas към серумен sFas и стимулиране на клетъчната пролиферация. (19) При Базедове болест в активна фаза се установяват повишени нива и на sFas, и на FasL, (11,22) както и положителна корелация между sFas и TSAb. Т.е. sFas е свързан с имунологичната активност на заболяването. Ohtsuka и сътр. установяват повишени нива на sFas и при пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия. (18) sFas е разглеждан и като възможен маркер за активност на ТАО, макар че няма данни да има предиктивна стойност за ефекта от имunosупресивното лечение. (16) TSAb не повлияват експресията на антиапоптотичните протеини от групата на Bcl-2, т.е. наблюдава се дисбаланс между Fas/FasL и Bcl-2. Освен на промяната в повърхностната експресия на апоптотичните рецептори/лиганди, повишената преживяемостта на тиреоцитите е резултат и на модулиране на допълнителни про/антиапоптотични фактори. За разлика от тиреоидита на Хашимото, при който се наблюдава предимно Th1 имунен отговор, при ББ е налице предимно Th2. Th2 клетките секретират IL-4 и IL-10. Двата лимфокина намаляват реактивността на цитотоксичните Т лимфоцити, повишават експресията на ключови антиапоптотични протеини: Bcl-X и FLIP, който е конкурентен инхибитор на свързването на комплекса FLICE/каспаза 8 към интрацелуларния „летален“ домен на активирания CD95.

Така комплексно се осигурява оцеляването на тиреоцитите, които стават резистентни на апоптоза, и растежните фактори не се балансират. Настъпва хиперплазия на жлезата.

Тиреоидит на Хашимото (ТХ)

Въпреки патогенетичното сходство, патофизиологичните феномени на ниво тиреоцит при ТХ коренно се различават от тези при ББ. Докато при ББ под въздействие на TSAb доминира пролиферацията и повишената функционална активност на тиреоцитите, при аутоимунния тиреоидит преобладава деструкцията им. Най-ранната теория за патогенезата на клетъчното увреждане при ТХ приема водещата роля на секретираниите от В-лимфоцитите специфични антитела срещу тиреопероксидазата (аТРО) и тиреоглобулина. Те образуват имунни комплекси върху базалната мембрана на тиреоцита, свързват комплемента и предизвикват синтез и секреция от тиреоцитите на проинфламаторни цитокини – IL-1, IL-6, простагландин Е2. Това обаче не може да обясни загубата на функционален паренхим с последващ хипотиреоидизъм при ТХ. Повишени титри на аТРО се наблюдават в около 11% от общата популация (12), но много малък процент от аТРО позитивните лица развиват хипотиреоидизъм (25). При хистологичното изследване на щитовидни жлези с ТХ се открива дезорганизация на микроархитектурата на тиреоидната тъкан, заличаване на фоликулите, обилна лимфоидна инфилтрация с образуване на герминативни центрове, намаляване на броя на тиреоцитите и изразени апоптотични промени в тях. На по-късните етапи се наблюдава опустошаване на тиреоцитната популация и фиброза. (23) Обилието от инфилтриращи CD8+ лимфоцити сочат към роля на Т-клетъчна цитотоксичност. Тиреоцитите експресират молекули от МНС клас 2² и могат да бъдат обект на пряка лимфоцитна атака. Изолирани обаче свежи Т-клетки от щитовидни жлези с ТХ не показват спонтанна цитотоксична активност.

През 1997 г. Giordano и сътр. (9) демонстрират възможното ангажиране на системата Fas/FasL в тиреоцитното увреждане и така предлагат логично обяснение за феномена. Проучванията впоследствие потвърждават тяхната теза. Инфилтриращите щитовидната жлеза Т-лимфоцити експресират на повърхността си Fas и в по-малка степен FasL, и в същото време секретират цитокини, най-важните, от които са IL-1beta, INF-gamma и TNF alfa. Пог тяхно въздействие тиреоцитите увеличават експресията на Fas, но и аберантно експресират FasL. Този феномен се наблюдава при ТХ, но само в незначителна степен при здравите лица и при болни с други тиреоидни заболявания. (15)

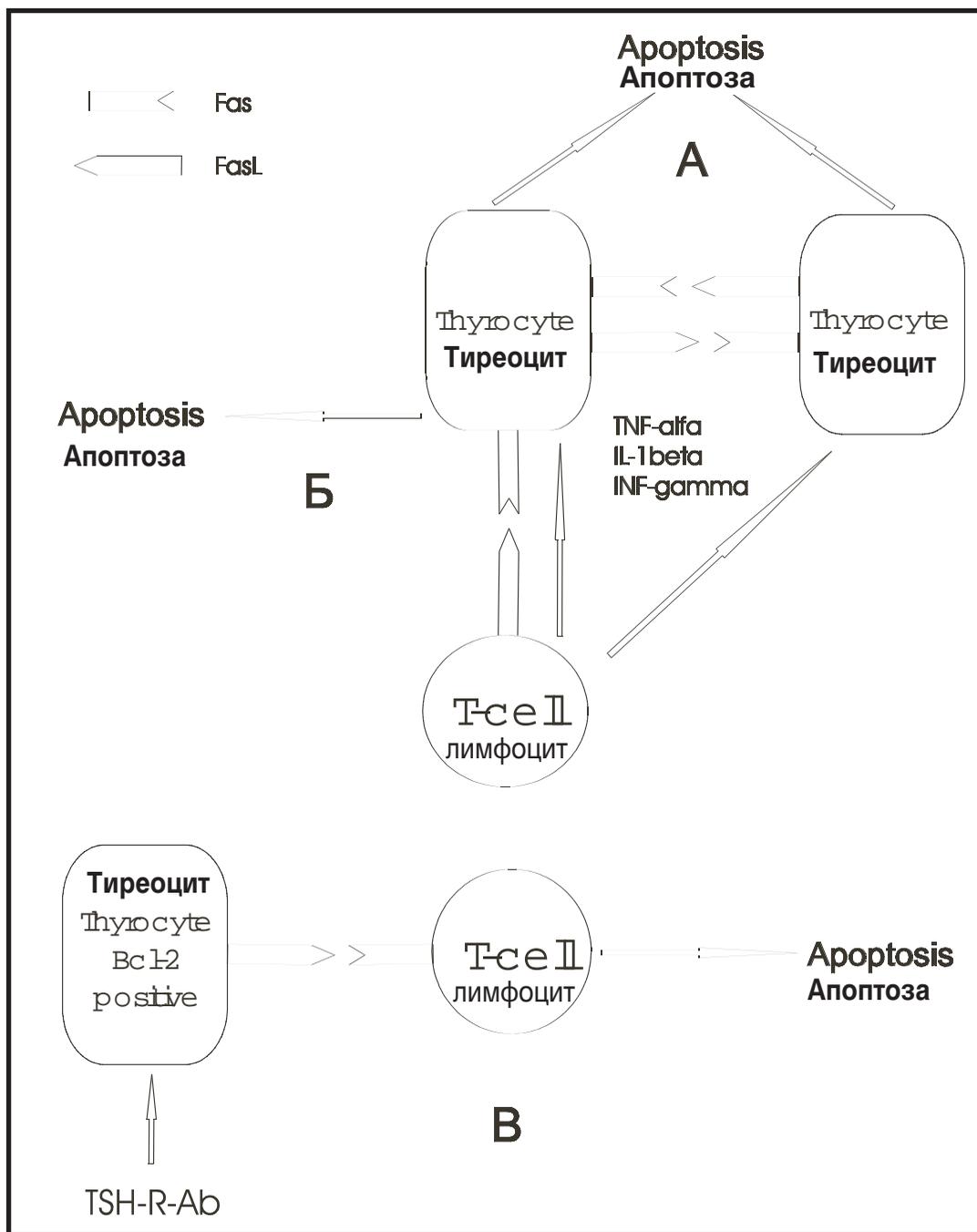
Имунохистохимично изследване на хирургичен материал показва значимо по-високо наличие на Fas и FasL при материал от ТХ, отколкото от неавтоимунни струми или базедова болест. (1). IL-1 beta и INF-gamma модулират апоптотичния отговор по различни пътища и за загиване на клетката са нужни и двата цитокина. Съчетаното им действие води до повишена експресия на Fas, каспаза 8 и каспаза 10, и най-важното – до активиране на митохондриите, без което лиганд-предизвиканият сигнал затихва и не се достига до ефективна апоптоза. Това включва масивно увеличаване на нивата и ефективно разцепване на фактора Bid без нарастване на продукцията на антиапоптотичните представители от групата на Bcl-2. Hampton и сътр. (10) дори установяват намаляване под тяхно влияние на експресията на Bcl-X – антиапоптотичен фактор от същата група. Последващото освобождаване на цитохром С и комплексът Smac/DIABLO активират каспази 7 и 3 и индуцират апоптоза.

Въз основа на хистологичната находка, богата на лимфоидни инфилтрати с формиране на герминативни центрове, дълго време се приема, че цитотоксичните Т-лимфоцити играят основна роля в клетъчното увреждане при това заболяване. Имуноцитохимичните изследвания през последните няколко години показваха, че всъщност инфилтриращите Т-клетки

(ИТЛ) експресират значително Fas, но не и FasL. (21) Разположените в близост до тиреоидните фоликули лимфоцити са в голям процент апоптотични (10-15%). Същите автори установяват в ИТЛ натрупване на специфичен ганглиозид GD3, явяващ се на ранен етап във Fas-индуцираната апоптоза, който отключва необратими промени в хематопоеичните клетки. При култивиране на ИТЛ до 48 часа настъпва масивна клетъчна смърт. Сега се приема, че Т-клетките осигуряват проапоптотична хуморална среда, богата на IL-1 и TNF, но същинските ефекторни клетки се явяват самите тиреоцити.

В резултат на това настъпва директно взаимодействие тиреоцит-тиреоцит и отключване на апоптотичната каскада в клетките, експресиращи Fas. Допуска се и саморазрушаването на клетките, които на повърхността си представят и двата типа молекули Fas/FasL, т.е. взаимодействието е по паракринен и автокринен път (клетъчно братоубийство и самоубийство). Разположените в съседство с тиреоцитите CD 4+ клетки, които представят на повърхността си Fas, също загиват. В този случай апоптозата им се отключва от FasL експресиращи тиреоцити, които са ефекторните клетки, а лимфоцитите попадат в ролята на мишени. Този процес води до намаляване на интра-тиреоидния брой на CD4+ клетките и обяснява наблюдаваната по-оскъдна CD4+ и доминираща CD8+ инфилтрация. Сходен феномен се наблюдава при тиреоидните карциноми. В този случай обаче настъпва парадоксално превключване на Fas пътя от проапоптотичен към антиапоптотичен фенотип, повишена преживяемост на тиреоцитите и опустошаване на инфилтриращите имунни клетки.

Инжектирането на тиреоцитите на мишки с експериментален тиреоидит с плазмидна ДНК кодираща FasL се последва от увеличаване на експресията му на тяхната повърхност, масово загиване на инфилтриращите лимфоцити и стихване на автоимунната деструкция. (28) Вероятно така се елиминира цитокинна продукция



Фигура 2. Различни модели на междуклетъчно взаимодействие при ТХ и ББ водещо до апоптоза на някои от участващите клетки. А. ТХ - Преставянето на Fas и FasL на клетъчната повърхност води до взаимно унищожаване на тиреоидните фоликуларни клетки, които се явяват и мишени, и ефектори. Б. ТХ - Т-лимфоцитите могат да експресират FasL и да индуцират апоптоза на Fas-експресиращите тиреоцити. В. ББ - Тиреоцитите експресират Bcl-2 и FasL и са резистентни на Fas-индуцирана апоптоза. Зиват Fas-експресиращите Т-лимфоцити.

Figure 2. Models of intercellular interaction in Hashimoto's thyroiditis (HT) and Graves disease (GD) leading to apoptosis of participating cells. A. HT - Fas and FasL surface expression leads to thyrocyte fratricide or suicide. Thyroid follicular cells are both targets and effectors. B. HT - T-cells may express FasL and induce apoptosis in Fas-expressing thyrocytes. C. GD - Thyrocytes express FasL and Bcl-2 is upregulated rendering them resistant to apoptosis. Fas-expressing T-cells are killed.

и проапоптотичната стимулация. Селективната експресия на проапоптотични и антиапоптотични фактори може да обясни различния ход на аутоимунните тиреоидити – спонтанно оздравяване или преминаване в хроничен аутоимунен тиреоидит. (27) Увеличената експресия на FLIP в инфилтриращите лимфоцити блокира Fas-медираната им апоптоза и води до хронифициране на възпалителния процес. Повишената синтеза на FLIP от тиреоцитите при тиреоидитите със спонтанно оздравяване се свързва с предпазване на клетките от апоптоза.

При тиреоидита на Хашимото се установяват понижени серумни нива на sFas, което вероятно отразява превключване към експресия на пълноценната трансмембранна молекула. (7,19) При други проучвания обаче тези резултати не се потвърждават, като някои автори установяват положителна корелация на sFas и анти-ТРО и ТСХ. (17) Въпросът за ролята на разтворимия Fas и FasL в патогенезата и клиничния ход на заболяването засега остава неизяснена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години са натрупани солидни доказателства за механизмите на тиреоцитна увреда в патогенезата на аутоимунните тиреоидни заболявания. Сега се приема, че ключова роля играят факторите на апоптозата и по-специално системата Fas/FasL. Експресията на рецептора или лиганда върху различните клетки, взаимодействието тиреоцит-лимфоцит, лимфоцит-лимфоцит и тиреоцит-тиреоцит и съчетанието на допълнителни, пострецепторни фактори определят дали и коя клетка ще живее или ще умре. В резултат наблюдаваме спектър от заболявания между базедова болест (хроничен хипертиреоидизъм) и атрофичен вариант на тиреоидита на Хашимото (трайно изчерпване на функциониращия паренхим) с безсимптомно или различно по тежест клинично проявление.

Все още остава неизяснено прогностичното значение на маркерите на апоптотичния процес за предвиждане на хода на заболяването. Проучванията в тази област продължават, като освен изясняване на интимните механизми на междуклетъчните взаимодействия, усилията се насочват и към разработване на средства, повлияващи специфично тези механизми с крайна цел профилактика и лечение на АТЗ, но също и на някои злокачествени заболявания.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bossowski A; A. Stasiak-Barmuta; B Czarnocka; M Urban, Cytofluorometric analysis of chosen markers of apoptosis CD95/CD95L (Fas/FasL) in thyroid tissues from young patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 12, 2006; 2, 83-90JD
2. Bretz, PL Arscott, A Myc, JR Baker Jr, Inflammatory cytokine regulation of Fas-mediated apoptosis in thyroid follicular cells. *J Biol Chem.* 274, 1999, 36, 25433-8
3. Chen S, SM Fazle Akbar, Z Zhen, Y Luo, L Deng, H Huang, L Chen & W Li. Analysis of the expression of Fas, FasL and Bcl-2 in the pathogenesis of autoimmune thyroid disorders. *Cell Mol Immunol*, 1, 2004, 224-228
4. Di Matola T, F D'Ascoli, G Fenzi, G Rossi, et al, Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism, *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2000, 4324-4330
5. Fieldkamp J, E Pascher, A Perniok, WA Scherbaum. Fas-mediated apoptosis is inhibited by TSH and iodine in moderate concentrations in primary human thyrocytes in vitro. *Horm Metab Res*, 31, 1999, 6, 355-358
6. Fountoulakis S, A. Tsatsoulis, On the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease: A Unifying Hypothesis, *Clin Endocrinol* 60, 2004, 4:397-409

7. Fountoulakis S, N Kolaitis, G Phillippou, G Vartholomatos, A Tsatsoulis, Differential regulation of soluble Fas in patients with autoimmune thyroid disease, *Endocrine Abstracts*, 11, 2006, p842
8. Genestier L, S. Kasibhalta, T Brunner, DR Green, Transforming growth factor beta1 inhibits Fas expression and subsequent activation-induced death via downregulation of c-Myc. *J Exp Med*, 189, 1999, 231-239]
9. Giordano C, G Stasi, R De Maria, R Todaro et al, Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 275, 1997, 960-963
10. Hammond L, F Palazzo, M Shattock, A Goode, R Mirakian. Thyrocyte targets and effectors of autoimmunity: a role for death receptors? *Thyroid*. 11, 2001, 10, 919-27
11. Hara H, Y. Morita, R Sato, Y Ban, Circulating nuclear matrix protein in Graves' disease. *Endocr J*, 49, 2002, 3, 343-347
12. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2002, 489-499
13. Kawakami A, K Eguchi, N Matsuoka, et al, Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology*, 137, 1996, 3163-3169)
14. Kawakami A, K Eguchi, N. Matsuoka, M. Tsuboi et al, Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxoedema, *Clin Exp Immunol* 110, 1997, 434-439
15. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA & Tsokos M. Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1998, 2199-2203
16. Mysliwiec J, A Kretowski, A Stepiec, M. Okota, I. Kinalska, Serum Fas in patients with Graves' ophthalmopathy as a marker of activity of the ocular inflammatory infiltration, *Polski mercuriusz lekarski*, 17, 2004, 368-370
17. Mysliwiec J, M Okota, A Nikolajuk, M Gorska, Soluble Fas, Fas-ligand and Bcl-2 in autoimmune thyroid diseases: relation to humoral immune response markers, *Advances in medical sciences*, 51, 2006, 119-122
18. Ohtsuka K and K Hashimoto, Serum levels of soluble Fas in patients with Graves' ophthalmopathy. *The British journal of ophthalmology*, 84, 2000, 103-106
19. Shimaoka Y, Y Hidaka, M Okamura, K Takeoka et al, Serum concentrations of soluble Fas in patients with autoimmune thyroid diseases, *Thyroid*, 8, 1998, 43-47
20. Stasi G et R. Di Maria, Autoimmune thyroid disease: new models of cell dath in autoimmunity, *Immunol*, 2, 2002, 195-204
21. Stasi G, M Todaro, F Bucchieri, A Stoppacciaro, F Farina, G Zummo, R Testi & R De Maria. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol* 162, 1999, 263-267
22. Takeda K, E Ohara, T Kaneda, K Hashimoto, M Sasaki. Increased serum soluble Fas ligand in hyperthyroid Graves' disease. *Risho byori. The Japanese journal of clinical pathology*, 47, 1999, 10, 961-965
23. Tanimoto C, S Hirikawa, S Kawasaki, N Hayakawa et al. Apoptosis in thyroid disease: a histochemical study. *Endocr J*, 42, 1995, 231-236
24. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*. 10, 1995, 267(5203), 1456-62
25. Vanderpump MP, WM Tunbridge, JM French, D Appleton, D Bates, F Clark. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*. 43, 1995, 55-68
26. Vitale S, T Di Matola, F D'Ascoli et al, Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanisms involving oxidative stress, *Endocrinology*, 141, 2000, 598-605
27. Wei Y, K Chen, GC Sharp, H Braley-Mullen, FLIP and FasL expression by inflammatory cells vs thyrocytes can be predictive of chronic inflammation or resolution of autoimmune thyroiditis, *Clinical Immunology*, 108, 2003, 3, 221-233
28. Zhang ZL, B Lin, LZ Yu, LH Guo. CMV-hFasL transgenic mice prevent from experimental autoimmune thyroiditis. *Chin Med J (Engl)* 118, 2005, 1087-1092

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Александър Шинков

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Ул. Дамян Груев 6, София, 1303
Shinkovs@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Alexander Shinkov MD

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6 Damian Gruev St, Sofia 1303, Bulgaria
shinkovs@abv.bg

12^{ти} Национален симпозиум по ендокринология „Лечение на усложненията на захарния диабет“ 12–14 юни 2008 г, Новотел-Пловдив

• **Теми**

- | | |
|-----------------------|--------------------------------|
| - Диабет и сърце | - Диабетно стъпало |
| - Диабет и очи | - Диабет и затлъстяване |
| - Диабет и бъбреци | - Метаболитен синдром и диабет |
| - Диабет и гонади | - Детски диабет |
| - Диабет и черен гроб | - Диабет и бременост |
| - Диабетна невропатия | |

• **Краен срок за резюмета – 01.04.2008 г.**

- 150-200 думи
- Шрифт – Times New Roman
- Изпратени на дискета по пощата или по E-mail: anmarbor@yahoo.com

• **Краен срок за предварителна регистрация за участие в Симпозиума и членски внос за БДЕ – 15 май 2008 г.**

• **Членски внос за БДЕ за 2008 г. – 50,00 лева за специалисти
– 25,00 лева за специализанти и докторанти**

• **За членове на БДЕ:**

- Регистрация по банков път до 15 май 2008 г. – 30,00 лева
- Регистрация на място – 45,00 лева
- За членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

• **За не-членове на БДЕ**

- Регистрация по банков път до 15 май 2008 г. – 250,00 лева
- Регистрация на място – 300,00 лева

• **Банков превод:**

- за Българско дружество по ендокринология
- БУЛБАНК – клон централен, София – 1000, пл. Света Неделя 7
- Банков код/BIC: UNCR BGSF
- IBAN – BG06 UNCR 7630 1076 2549 99
- Превежда: трите имена на участника, (ЕТ, ДКЦ...), адрес

• **Превеждайте:**

- **Специалисти – 80,00 лева (членски внос+такса правоучастие)**
- **Специализанти и Докторанти – 40,00 лв (членски внос+такса правоучастие)**

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

- Двойна стая – 64,00 лева (32,00 лева за легло на нощ)
- Единична стая – 90,00 лева на нощ. Поради ограничен брой легла в хотела единични стаи не са предвидени.

Леглото в двойна стая се заплаща изцяло от лицето направило този избор. БДЕ спонсорира членовете си при заплащане на двойна стая и поема разликата от 64,00 до 120,00 лева, което е действителната цена на стаята. БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаите на участниците в Симпозиума.

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. 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 представят 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 машинописът 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 под българския текст.

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

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

Editorial board:

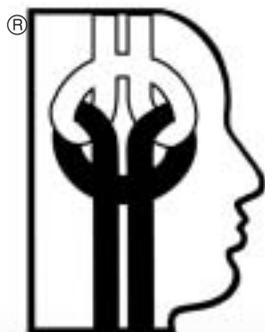
Universit, Hospital of Endocrinology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ
Зам. главен редактор
Вл. ХРИСТОВ
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
Associate-Editor-in Chief
VI. CHRISTOV

Scientific secretary
R. KOVATCEVA

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

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

- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- British Diabetic Association, London
- Who Regional Office for Europe, Copenhagen
- Who Health Organization Library (periodicals), Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
- Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев